

DOENÇAS RARAS NA ILHA DE S. MIGUEL: CARACTERIZAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA

TERESA MARIA TAYLOR DA SILVA KAY

**Tese para obtenção do grau de Doutor em Medicina na Especialidade de Saúde
Pública na Faculdade de Ciências Médicas**

Julho, 2014

DOENÇAS RARAS NA ILHA DE S. MIGUEL: CARACTERIZAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA

Teresa Maria Taylor da Silva Kay

**Orientador: Doutor Luís Manuel Almeida Nunes, Professor Associado Convidado
da NOVA Medical School - Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova
de Lisboa**

**Tese para obtenção do grau de Doutor em Medicina na Especialidade de Saúde
Pública**

Julho, 2014

Ao meu pai

AGRADECIMENTOS

O trabalho desenvolvido nunca teria sido possível sem a colaboração de todos os que através da sabedoria, técnica, maturidade, perseverança, confiança e amizade, contribuíram para a sua realização. A todos a minha profunda gratidão.

Aos doentes e famílias pela confiança dispensada.

Ao Professor Doutor Jorge Torgal que possibilitou a realização da investigação no âmbito do seu Departamento e pelas sugestões que fez neste longo período de tempo.

A todos os elementos do Serviço de Genética Médica do HDE que directa e indirectamente colaboraram e permitiram a realização do trabalho. Destaco o apoio dado pela Doutora Salomé de Almeida e pela Enfermeira Natália Sá, mas especialmente do Assistente Técnico Márcio Monteiro que tantas vezes abdicou do seu tempo livre para comigo trabalhar.

À Prof. Doutora Manuela Lima pela amizade, pelo companheirismo nas lides da descoberta de novos conceitos e novas tecnologias e pela disponibilidade na partilha do conhecimento para que este projecto se tornasse realidade.

À Ana Cabral pela perseverança.

Ao Nuno Álvares de Mendonça por acreditar.

À Paula Lima pela dádiva da coragem.

Ao Vítor Diegues, ao José Lopes e ao António Lopes pela solidariedade.

Ao Luís pelo incentivo e generosidade que lhe é característica.

Aos meus pais e aos meus irmãos pelo apoio, pela paciência e pelas horas roubadas.

Ao Prof. Doutor Luís Nunes meu Mentor e Mestre não existem palavras suficientes que exprimam toda a minha gratidão pelos ensinamentos recebidos e pela confiança demonstrada. Sem ele esta dissertação nunca teria conhecido a luz do dia.

Bem Hajam!

ÍNDICE

Glossário	IX
Siglas e Acrónimos	XIII
Resumo.....	XV
Summary	XVII
I. Introdução	1
1. Enquadramento do problema	4
2. Açores: geografia, população e dados históricos	5
3. Contextualização das doenças raras	8
4. Terapêutica das doenças raras	20
5. Doenças raras na União Europeia	27
6. Centros e Redes Europeias de Referência.....	34
7. Testes laboratoriais e programas de rastreio neonatal na União Europeia	37
8. Investigação, infraestruturas de investigação e formação	39
9. Registos de doença.....	41
10. Indicadores	45
11. Atitudes gerais para com os doentes com doença rara.....	52
12. Realidade nacional	54
13. Realidade açoriana sobre doenças raras	63
14. Doença de Machado - Joseph. Uma doença sentinela.....	64
II. Objectivos.....	83
III. Material e métodos.....	87
IV. Resultados. Análise qualitativa dos dados	97
A. Estudo descritivo dos resultados	99
B. Estudo analítico dos resultados.....	150
V. Discussão. Considerações finais.....	163
VI. Conclusões	175
VII. Bibliografia	179
VIII. Anexos.....	195

Nota: As normas ortográficas utilizadas seguiram as regras prévias ao último acordo ortográfico.

GLOSSÁRIO

ARN de interferência (ARNi): “... é uma resposta biológica conservada para ARN de cadeia dupla que medeia a resistência a ambos os ácidos nucleicos patogénicos parasitas exógenos e endógenos, e regula a expressão de genes codificadores de proteínas. Este mecanismo natural para silenciamento de genes de sequência específica promete revolucionar a biologia experimental e pode ter importantes aplicações práticas na genómica funcional, na intervenção terapêutica e outras áreas”¹.

Clusters de eventos de saúde: “... é uma agregação invulgar, real ou entendida, de acontecimentos em saúde que são agrupados no tempo e no espaço e que são relatados para uma agência de saúde”².

Diagnóstico genético pré-implantação (DGPI): É um diagnóstico feito a partir de uma única célula embrionária, com recurso a técnicas de procriação medicamente assistida e transferência ou congelação dos embriões seleccionados.

Diagnóstico pré-natal (DPN): conjunto de procedimentos que são realizados para determinar se um embrião ou feto é portador ou não de uma anomalia congénita³.

Dicionário Médico para Atividades de Regulamentação (MedDRA): “...é uma terminologia médica usada para classificar as informações de efeitos adversos associados ao uso de produtos biofarmacêuticos e outros produtos médicos (por exemplo, dispositivos médicos e vacinas)”⁴.

Doença sentinela: São doenças raras que podem ser diagnosticadas e identificadas pelo que são utilizadas como paradigma. Os dados derivados dos registos são analisados e contribuem para o desenvolvimento de indicadores da saúde para as doenças raras⁵.

EEE/EFTA: “O Espaço Económico Europeu (EEE) entrou em funcionamento em 1 de Janeiro de 1994, com a entrada em vigor do Acordo EEE assinado em 1992, sendo composto pelos Estados-Membros da União Europeia, e por três - Liechtenstein, Islândia e Noruega (designados por países EEE-EFTA) - dos quatro países membros da Associação Europeia de Comércio Livre (EFTA). O quarto país membro da EFTA, a Suíça, através de referendo, recusou a sua participação no EEE”⁶.

EuroGentest: “... é um projecto financiado pela Comissão Europeia para harmonizar o processo de testes genéticos, desde a colheita até ao aconselhamento genético, em toda a Europa. O objetivo final é garantir que todos os aspectos de testes genéticos são de alta qualidade, proporcionando, assim, resultados precisos e confiáveis para o benefício dos doentes”⁷.

European Molecular Genetics Quality Network (EMQN): “O EMQN é uma organização sem fins lucrativos que tem como objectivo a promoção da qualidade dos testes genéticos moleculares através do fornecimento de avaliação externa da qualidade (ensaios de proficiência) e da organização de reuniões para definir as melhores práticas e publicação de orientações”⁸.

Farmacogenética: Descreve as interações entre fármacos e atributos individuais que podem estar relacionados com características congénitas numa extensão maior ou menor. É baseada em observações de eficácia clínica e/ou perfil de segurança e tolerabilidade de um fármaco no ADN de um indivíduo (teste de farmacogenética), e avalia a possibilidade das diferenças individuais nas respostas observadas poderem estar associadas com a presença ou ausência de marcadores biológicos específicos e de poderem permitir a previsão de resposta a fármacos nesse indivíduo ⁹.

Généthon: É a designação do centro de investigação sem fins lucrativos criado pela Associação Francesa de Distrofia Muscular (AFM) e financiado, em grande parte, por doações através do *Téléthon* em França. Tem como objetivo desenvolver terapias genéticas para doentes com doença rara em geral, e, em particular, para doenças neuromusculares. Desempenhou um papel relevante na investigação sobre o genoma humano ¹⁰.

Heterozigotia: “condição em que ocorrem dois alelos diferentes num determinado *locus* de um par de cromossomas homólogos” ³.

Instituto de Medicina (IOM): “O Instituto de Medicina (IOM) é uma organização independente, sem fins lucrativos fundada em 1970. É a vertente da saúde da Academia Nacional de Ciências, que é constituída também pelas Academias Nacionais de Ciências, de Engenharia e pelo Conselho Nacional de Investigação dos EUA” ¹¹.

Método Delphi: O método Delphi pode ser caracterizado como um método para a estruturação de uma comunicação de grupo de modo que, um conjunto de indivíduos, como um todo, tenha ou adquira capacidade para lidar com um problema complexo ¹².

Nomenclatura Sistematizada de Medicina - Termos clínicos (SNOMED CT): “...é uma terminologia clínica abrangente, originalmente criada pelo Colégio Americano de Patologistas (CAP) e, a partir de Abril de 2007, tornada propriedade, mantida e distribuída pela Organização de Desenvolvimento de Normas Internacionais de Saúde Terminologia (IHTSDO), uma associação sem fins lucrativos, na Dinamarca” ¹³.

OCDE: A Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE) é uma organização internacional com 34 países membros dedicada ao desenvolvimento global. Alguns dos membros são grandes potências económicas mas também fazem parte países emergentes como o México, o Chile e a Turquia ¹⁴.

Portador: “Indivíduo saudável que possui um gene mutado na forma heterozigótica, ou uma translocação ou inversão cromossómica equilibrada” ³.

Rastreio Pré-Natal: “Testes não-invasivos para a identificação de fetos que possam estar em maior risco de ter, por exemplo, síndrome de Down” ¹⁵.

Responsabilidade social: No contexto da dissertação é dirigida à “Responsabilidade Social das Empresas (RSE) que é a integração voluntária de preocupações sociais e ambientais nas operações quotidianas das organizações e na interação com todas as partes interessadas” ¹⁶.

Serviços de assistência/cuidados temporária(os) para as doenças raras (*Respite Care Services for Rare Diseases.- RCS*): São cuidados de apoio fornecidos durante um curto período de tempo aos doentes graves ou com deficiência num centro de apoio ou no domicílio para permitir uma pausa no trabalho do(s) seu(s) cuidador(es) ¹⁷.

Téléthon: É um programa num canal público de televisão francesa que tem como objectivo angariar fundos. Realiza-se no primeiro fim-de-semana de Dezembro de cada ano com a ajuda de voluntários incluindo artistas e profissionais dos *media* ¹⁸.

Teste genético: Procedimento analítico dirigido para a caracterização de um gene específico, do produto que codifica ou da sua função, ou para o estudo de outro tipo de ADN ou cromossomas, em qualquer dos casos destinado a detectar ou excluir a presença de uma alteração associada a doença ou anomalia de natureza genética, que pode ser transmitida à descendência ³. Pode reportar-se a diagnóstico, teste preditivo (procedimento analítico que permite determinar o estatuto de portador através da detecção directa da mutação ¹⁹), etc.

SIGLAS E ACRÓNIMOS

ACAD - Ataxias espinocerebelosas autossómicas dominantes
AD - Autossómica dominante
APAHE - Associação Portuguesa de Ataxias Hereditárias
AR - Autossómica recessiva
CAT - Comité das Terapias Avançadas da Agência Europeia de Medicamentos
CDC - Centro de Controle de Doenças e Prevenção dos Estados Unidos
CEIC - Comissão Nacional de Ética em Investigação Clínica
CHMP - Comité dos Medicamentos para Uso Humano da Agência Europeia de Medicamentos
COMP - Comité dos Medicamentos Órfãos da Agência Europeia de Medicamentos
DG Investigação - Direcção-Geral de Investigação da União Europeia
DG Sanco - Direcção-Geral de Saúde e Protecção do Consumidor da União Europeia
DGPI - Diagnóstico genético pré-implantação
DGS - Direcção-Geral de Saúde
DMJ - Doença de Machado-Joseph
EMA - Agência Europeia de Medicamentos
ESACB - Escola Superior Agrária do Instituto Politécnico de Castelo Branco
FCG - Fundação Calouste Gulbenkian
FCT - Fundação para a Ciência e Tecnologia
FDA - Agência do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos EUA
FIV - Fecundação *in Vitro*
GAIN - Grupo Açoriano de Investigação Neurogenética
ICSI - Microinjecção de um único espermatozóide no ovócito (*intracytoplasmic sperm injection*)
IGIF - Instituto de Gestão Informática e Financeira da Saúde
IGM - Instituto de Genética Médica
IMG - Interrupção Médica da Gravidez
INE - Instituto Nacional de Estatística
INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
INSA - Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge
IOM - Instituto de Medicina
MCDT - Meios complementares de diagnóstico e terapêutica
NCATS - Centro Nacional de Promoção da Ciência Translacional (*National Center for Advancing Translational Sciences*)
NIH - Instituto Nacional de Saúde (*National Institut of Health*)
OB/GIN - Obstetrícia/Ginecologia
OFT - Oftalmologia
OMS - Organização Mundial de Saúde
ORDR - Instituto de Investigação sobre Doenças Raras (Office of Rare Diseases Research)
ORL - Otorrinolaringologia
PDCO - Comité Pediátrico da Agência Europeia de Medicamentos
PNDP - Programa Nacional de Diagnóstico Precoce
PNDR - Programa Nacional de Doenças Raras
QVRS - Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde

RDCRN - Rede de Investigação Clínica sobre Doenças Raras (*Rare Diseases Clinical Research Network*)

RDTF - *Task-Force* doenças raras

RDTF-WGHI - Grupo de Trabalho sobre Indicadores das doenças raras

RMN - Ressonância Magnética

SNP - *Single Nucleotide Polymorphisms*

SNS - Serviço Nacional de Saúde

SUA - Autorização de Uso Especial

RESUMO

O conceito de doenças raras como entidade própria começou a ser divulgado na comunidade médica no início deste século. A perspectiva de congregar múltiplas patologias, com características diferentes, valorizando a baixa frequência com que ocorrem na população interessou a comunidade científica, famílias, indústria e serviços de saúde. Esperava-se encontrar estratégias para melhorar a qualidade dos cuidados de saúde prestados a estes doentes. Uma vez que a informação científica sobre doenças raras está dispersa por diversas fontes o primeiro grande desafio foi sistematizar de forma a obter o “estado da arte”.

A investigação que decorreu entre 2001 e 2010 teve como objectivo principal a caracterização dos doentes e das doenças raras numa população com características restritas mas não fechada como é o caso da ilha de S. Miguel nos Açores. Foram identificados 467 doentes a partir de várias fontes e monitorizado o nascimento de recém-nascidos com doença rara durante 10 anos.

A prevalência das doenças raras encontrada na ilha de S. Miguel foi de 0,34% e a inerente à definição de doença rara foi de 6 % a 8 % da população na União Europeia. A diferença encontrada poderá decorrer de se ter sobrestimado o verdadeiro valor da prevalência das doenças raras na União Europeia.

A incidência de doenças raras determinada na amostra foi de 0,1% e a taxa de mortalidade por causa específica foi de 0,14%.

O diagnóstico foi confirmado por técnicas laboratoriais de citogenética ou genética molecular em 43% dos doentes da amostra.

Não foi identificado nenhum agregado populacional com doença rara para além do já conhecido para a DMJ.

A criação de uma metodologia de estudo implicou a construção de um registo de doentes. Para tal foi utilizado o conhecimento adquirido anteriormente sobre uma doença rara que serviu de paradigma: a doença de Machado-Joseph. Na sequência dos resultados obtidos foi considerado útil a introdução de variáveis como a figura do cuidador, o cônjuge, o número de filhos do casal, a data da primeira consulta de Genética, o tempo decorrido entre o início dos sintomas e o acesso à consulta de Genética e entre esta actividade e dispor do diagnóstico para melhor compreender o contexto de vida destes doentes na perspectiva de poderem vir a ser incorporadas como indicadores.

SUMMARY

The concept of rare diseases as a condition began to be disclosed in the medical community at the beginning of this century. The prospect of bringing together multiple pathologies, with different features, enhancing the low frequency with which they occur in the population interested the scientific community, families, industry and health care services. The aim was to find strategies to improve the quality of care provided to these patients. Given that the scientific information on rare diseases is spread out across several sources the first major challenge was to systematize in order to get the "state of the art".

The research took place between 2001 and 2010 and had as its main objective the characterization of patients and rare diseases in a population with specific features, but not confined, like in the case of the São Miguel Island in Azores. During 10 years were identified 467 patients from multiple sources and were observed the newborns with rare diseases.

Prevalence of rare diseases found in the São Miguel Island was 0,34% compared to the 6% to 8% by definition of rare disease in the population in European Union. This discrepancy may be explained by a likely frequency of overrated rare diseases in European Union.

The incidence of rare diseases in the sample was 0,1% and the specific mortality rate was 0,14 ‰.

This diagnosis was confirmed by cytogenetic or molecular genetics analysis in 43% of patients in the sample.

No population cluster was identified with rare disease besides the already known for Machado-Joseph Disease.

The methodology for the study involved the construction of a database of patients. For such purpose it was used previously acquired knowledge on a rare disease paradigm: the Machado-Joseph disease. It was useful to introduce the following variables to properly establish the results: caregiver, spouse, number of children, date of first Genetics appointment, elapsed time between onset of symptoms and access to first appointment as well as this and the final diagnosis to better understand the context of life of these patients in order to incorporate them as rates.

I. Introdução

INTRODUÇÃO

A decisão de elaboração de uma dissertação de doutoramento por um clínico com 28 anos de carreira é um desafio científico e profissional. Em relação ao primeiro motivo porque impõe readquirir a disciplina necessária para transformar na palavra escrita, e de acordo com normas bem definidas, as experiências vividas e os resultados obtidos. A segunda razão tem a ver com uma explicação mais pragmática uma vez que decorre das dificuldades de conciliação entre a actividade profissional e o esforço de realizar o presente trabalho.

No decurso do exercício clínico a investigadora deparou-se, em muitos doentes, com a presença de inúmeras limitações desde o diagnóstico à terapêutica e ao seguimento. Se em muitos casos o conhecimento é incerto, outros há em que é possível iniciar uma marcha diagnóstica que permitirá encontrar, senão todas, pelo menos algumas soluções. É neste último grupo que se enquadram as doenças raras.

A consciência da existência das doenças raras apenas se tornou realidade nos finais do sec. XX. Devido, por um lado, à sua raridade, os doentes estão espalhados em vastas áreas geográficas e, por outro lado, à heterogeneidade dos fenótipos associados o seu diagnóstico é muitas vezes inexistente e, consequentemente a terapêutica (para a maioria) também ou não existe ou é apenas dirigida à resolução da sintomatologia e nunca à etiologia da patologia em causa.

A informação sobre esta área da medicina e sobre os doentes está dispersa em registos clínicos direccionados para determinadas doenças mais comuns ou em grupos de investigação muitas vezes relacionados com os ensaios clínicos em unidades laboratoriais ou mesmo hospitalares.

O objectivo do presente estudo é identificar numa região limitada os doentes afectados e as diferentes doenças raras para que se possa fazer a caracterização epidemiológica e ampliar e desenvolver o conhecimento pré-existente quanto à metodologia de estudo que possa servir de paradigma para aplicar noutras populações de doentes com doença rara. E, deste modo, permitir também actualizar a formação de prestadores de cuidados de saúde, dimensionar o apoio social a estes doentes e famílias (incluindo nomeadamente a informação sobre aconselhamentos genético e reprodutivo) no sentido de melhorar a qualidade de vida.

1. Enquadramento do problema

As doenças raras são doenças com uma prevalência não superior a 5 em 10000 indivíduos. Por serem raras a generalidade dos profissionais de saúde tem um conhecimento clínico mais reduzido sobre elas o que se traduz por atraso no diagnóstico e na terapêutica e no menor apoio social com a consequente ausência (ou deficiência) de medidas de apoio aos doentes e famílias. Acresce ainda o facto de as doenças raras se apresentarem como uma multiplicidade de sinais e sintomas e grande heterogeneidade dentro da mesma patologia, de doente para doente, o que implica uma maior complexidade na sua caracterização.

Das doenças raras 80% relacionam-se com alterações genéticas com ou sem etiologia hereditária ²⁰.

Apesar desta reconhecida variabilidade e heterogeneidade clínica parece evidente que o conhecimento e a caracterização destas patologias numa determinada população poderão ter significado para encontrar respostas no Sistema de Saúde, por possibilitarem a adequação dos cuidados de saúde prestados e consequentemente melhorarem a qualidade de vida dos doentes e respectivas famílias.

A Genética Médica está indissociavelmente ligada ao diagnóstico de patologias raras pela complexidade das doenças e pela verdadeira explosão de novos conhecimentos e tecnologias, especialmente de genética molecular, transversal a todas as áreas médicas, que abriu janelas de oportunidade para o seu melhor entendimento ²⁰.

De acordo com o Plano Nacional Francês para as Doenças Raras (2004) “estas doenças apresentam um problema médico novo uma vez que:

- Demonstram a necessidade de aprender a descobrir e reconhecer a excepção, progredir no conhecimento da doença, partilhar informações e experiências.
- A maioria das doenças raras não é suficientemente conhecida pelos profissionais de saúde.
- Esta falta de conhecimento é causa de erros de diagnóstico, fonte de sofrimento para doentes e familiares e de atrasos, muitas vezes prejudiciais, no seguimento.
- O diagnóstico precoce e o acompanhamento dos doentes requerem equipas multidisciplinares que associam a perícia científica à competência médica, permitindo aos doentes beneficiar rapidamente dos progressos da investigação. Estas equipas especializadas, em número limitado, devem poder ser reconhecidas e claramente identificadas pelos doentes e profissionais de saúde.
- Constituem um problema político, no sentido nobre do termo: o de ter em conta as necessidades dos mais fracos e menos numerosos. Em querendo garantir o igual acesso aos cuidados, em procurando a melhor qualidade de seguimento e acompanhamento, é fácil compreender que a questão diz respeito a todo o sistema de saúde e médico-social”

²¹.

2. Açores: geografia, população e dados históricos

Caracterização geográfica e população

O arquipélago dos Açores situa-se no nordeste do Oceano Atlântico entre os 36° e os 43° de latitude Norte e os 25° e os 31° de longitude Oeste, integra a região biogeográfica da Macaronésia ²² e é constituído por nove ilhas que se encontram agrupadas em três grupos geográficos distintos: Oriental (com as ilhas de S. Maria e de S. Miguel), Central (com as ilhas do Pico, Faial, Graciosa e Terceira) e Ocidental (com as ilhas das Flores e do Corvo).

Desde 1976 os Açores são uma região autónoma da República Portuguesa cuja divisão administrativa foi estruturada em 19 concelhos ²³ e têm como capital a cidade de Ponta Delgada.

A ilha de S. Miguel, com uma superfície de 746,82 km², é constituída pelos concelhos de Lagoa, Nordeste, Ponta Delgada, Vila Franca do Campo, Vila da Povoação e Ribeira Grande, com um total de 64 freguesias ²⁴.

O concelho de Lagoa tem cinco freguesias: Água de Pau; Cabouco; Rosário; Ribeira Chã e Santa Cruz.

O concelho de Nordeste compreende nove freguesias: Achada; Achadinha; Algarvia; Lomba da Fazenda; Nordeste; Salga; Santana; Santo António de Nordestinho e São Pedro de Nordestinho.

As 24 freguesias do concelho de Ponta Delgada são: Ajuda da Bretanha, Arrifes; Candelária; Capelas; Covoada; Fajã de Baixo; Fajã de Cima; Fenais da Luz; Feteiras; Ginetes; Livramento; Mosteiros; Pilar da Bretanha; Relva; Remédios; Santa Bárbara; Santa Clara (Ponta Delgada); Santo António; São José (Ponta Delgada); São Pedro (Ponta Delgada); São Roque; São Sebastião (Ponta Delgada); São Vicente Ferreira e Sete Cidades.

O concelho de Vila Franca do Campo contém seis freguesias: Água de Alto; Ponta Garça; Ribeira das Tainhas; Ribeira Seca; São Miguel (Vila Franca do Campo) e São Pedro (Vila Franca do Campo).

Também o concelho da Vila da Povoação abrange seis freguesias: Água Retorta; Faial da Terra; Furnas; Nossa Senhora dos Remédios; Povoação e Ribeira Quente.

Por último, o concelho da Ribeira Grande inclui 14 freguesias: Calhetas; Conceição (Ribeira Grande); Fenais da Ajuda; Lomba da Maia; Lomba de São Pedro; Maia; Matriz (Ribeira Grande); Pico da Pedra, Porto Formoso; Rabo de Peixe; Ribeira Seca; Ribeirinha; Santa Bárbara e São Brás.

Os 246746 habitantes dos Açores encontram-se distribuídos de uma forma bastante assimétrica nas várias ilhas. De acordo com os resultados preliminares do Censo 2011, a ilha de S. Miguel contém uma população total residente de 137830 habitantes que constitui aproximadamente 56% da população açoriana ²⁵.

Descoberta e Povoamento

O descobrimento dos Açores, por navegadores portugueses ocorreu em 1427 (grupos Oriental e Central) ²⁶. Os registos históricos indicam que as ilhas se encontravam desabitadas à data da sua descoberta, no início do século XV. Em 1439 foi dada ao Infante D. Henrique, pelo rei D. Afonso V, a permissão de mandar povoar o arquipélago dos Açores porém, Artur Teodoro de Matos, em 1989, refere que “Se a ilha de Santa Maria poderia oferecer condições geográficas que facilitavam o seu povoamento (1439) e imediato aproveitamento da terra, já a grande extensão da ilha de São Miguel (também povoada a partir de 1439) e as constantes manifestações vulcânicas desencorajavam a fixação de povoadores” ²⁶.

Para o povoamento dos Açores contribuíram maioritariamente indivíduos de Portugal Continental com destaque para minhotos, alentejanos e algarvios e, com uma expressão menos acentuada indivíduos provenientes do arquipélago da Madeira. Existem também referências a participações de judeus e “escravos negros e mouriscos” assim como a indivíduos oriundos de Itália, França, Alemanha e Inglaterra com ênfase particular facultado aos flamengos que terão dado uma colaboração importante no povoamento das ilhas do grupo central, e, muito particularmente, na ilha do Faial ^{26, 27}.

De acordo com Manuela Lima, em 2008, “os documentos históricos, contudo, não fornecem informação que permita estabelecer a demografia do povoamento, nomeadamente, no que se refere à quantificação da contribuição diferencial dos indivíduos acima referidos nas diferentes ilhas, bem como o sexo dos mesmos. Neste sentido, a análise da variabilidade presente na população actual dos Açores poderia contribuir para a clarificação da história e dinâmica do seu povoamento, na medida em que iria permitir determinar, por um lado, até que ponto os contributos descritos pelas fontes históricas deixaram as suas marcas na actual população dos Açores e, por outro, se terão ocorrido contributos não descritos (ou insuficientemente descritos) nessas mesmas fontes” ²⁸.

Os resultados obtidos dos trabalhos que visavam compreender a estrutura genética e a história demográfica confirmaram, por um lado, o carácter de miscigenação da população dos Açores, indo ao encontro dos dados históricos que referem a contribuição de indivíduos de várias origens para o povoamento das ilhas, e por outro através das “análises de diversidade efectuadas tendo por bases as linhagens femininas, mostram que os Açores não apresentam o perfil típico de uma população isolada, pautando-se por valores de diversidade semelhantes aos da maioria das populações europeias usadas nas análises comparativas” ²⁸.

É possível afirmar, com base nos resultados de Montiel *et al.* em 2005, que a população açoriana é uma população Oeste Europeia, que no seu geral não se distingue da sua principal população parental, Portugal Continental, tal como é confirmado pelos testes de diferenciação ³⁰. O trabalho de Fernando *et al.* em 2005, suporta também a conclusão de que Portugal Continental terá funcionado como a principal fonte para a população inicial dos Açores, como indicam as fontes históricas ³¹.

No grupo Oriental foi identificada a maioria dos haplogrupos europeus ²⁸ e foi onde se registou a maior concentração de contributos de populações não europeias (cerca de 25%), maioritariamente Africanas (18,2%) ²⁹.

Na história populacional da ilha de S. Miguel foi confirmada a existência de dois grandes períodos migratórios: no século XIX para o Brasil e no século XX para os EUA e Canadá, e no último quartel do século XX, uma imigração, caracterizada pela deslocação da população entre as várias ilhas e uma migração bidireccional entre os Açores e o continente europeu nomeadamente Portugal.

Justificação do enquadramento geográfico

O Arquipélago dos Açores, devido à sua condição geográfica e ao seu reduzido efectivo populacional, que poderão potenciar mecanismos evolutivos específicos, nomeadamente de deriva genética ou de efeito fundador na(s) população(ões) apresenta-se como enquadramento geográfico candidato a um estudo de investigação científica.

A insularidade e a fixação à terra reforçam o carácter periférico destas comunidades e a possibilidade da existência de *clusters* de doenças genéticas criando as condições ideais para a existência de um “laboratório natural” que poderá facilitar estudos epidemiológicos e interventivos em doentes e famílias, com impacto na prevenção e na promoção da saúde adequadas às diferentes regiões.

De acordo com o Centro de Controle de Doenças e Prevenção dos Estados Unidos (CDC) “A investigação de *clusters* poderá ser considerada como uma forma de vigilância em saúde pública que responde às necessidades das comunidades. Não é necessariamente um mecanismo primário para investigar relações causais mas permite procurar preferencialmente padrões (espacial, temporal ou ambos) nos dados obtidos em vez de procurar associações específicas entre o agente e a doença”².

A ilha de S. Miguel foi seleccionada como o local de estudo porque reuniu várias condições encorajadoras:

- Tem uma população estabilizada ao longo dos anos. Cliff *et al.*, em 2000 consideraram que as ilhas podem servir como laboratórios naturais devido às barreiras topográficas que contém e restringem o movimento das populações, tornando mais fácil mapear as características e as relações biológicas e que “talvez a razão mais simples para se estudarem ilhas fosse porque as barreiras aquáticas dão-lhe uma definição clara e natural.”³².
- O Serviço Nacional de Saúde em Portugal é universal, o que significa que toda a população, em condições similares, está abrangida e pode recorrer à rede de assistência pública.
- O encaminhamento dos doentes com patologias graves é dirigido preferencialmente para o grande hospital de referência (Hospital do Divino Espírito Santo - HDES) na ilha de S. Miguel.

Por outro lado, a doutoranda exerceu actividade clínica no HDES durante 25 anos estando integrada e familiarizada com a população, os profissionais de saúde e a cultura da Região e participa igualmente, há cerca de 20 anos, num grupo de investigação que estuda uma doença rara, a Doença de Machado-Joseph (DMJ) que, devido à dimensão da prevalência verificada nos Açores, à existência de registos específicos e aos trabalhos científicos realizados, permitiu ser categorizada como uma doença sentinela.

O enquadramento geográfico (a ilha) e as patologias designadas (doenças raras) formaram o binómio adequado para a investigação científica proposta.

3. Contextualização das doenças raras

Doenças raras como uma prioridade em Saúde Pública

O desenvolvimento das sociedades durante o séc. XX, nomeadamente da Ciência e da Medicina, alterou de forma positiva a longevidade e a qualidade de vida do Homem. Entre os diferentes factores médicos implicados, alguns autores destacam como mais significativos a descoberta dos antibióticos e o desenvolvimento das biotecnologias. A redução da mortalidade e aumento da esperança de vida deram visibilidade a um conjunto de patologias, que eram encontradas excepcionalmente na prática clínica, por terem uma elevada mortalidade ou por permanecerem ocultas devido à exuberância dos sinais e sintomas das doenças mais comuns.

Em 1974, Raine referiu, considerando as doenças menos comuns, que “a formação médica baseava-se numa educação/aprendizagem sistemática e dependente da experiência pessoal sobre a maior parte das doenças com que o clínico iria contactar, no futuro. Para a resolução de problemas mais incomuns ou difíceis, existiria um sistema de consultores especializados, alguns deles com propensão em diferenciar-se ainda mais, dedicando-se ao estudo dos distúrbios mais incomuns e criando sistemas de cuidados que doutra forma, permaneceriam inéditos e não disponíveis. É precisamente no diagnóstico e terapêutica destas patologias mais incomuns que o sistema educativo falha tornando o diagnóstico susceptível de não ser reconhecido por muitos consultores médicos e permanecer desconhecido para a maioria dos médicos de família”³³.

Uma vez que não se consegue diagnosticar aquilo que não se conhece, estava identificada a primeira das múltiplas dificuldades enfrentadas pelos doentes com doença rara.

Apesar de existirem milhares de doenças raras, para cada uma delas *per si* são conhecidos números limitados (de dezenas a alguns milhares) de doentes diagnosticados. Por esta razão não se conhece bem a história natural de muitas delas nem estão disponíveis medicamentos ou outras terapêuticas para esses doentes. O investimento pela indústria farmacêutica em terapêuticas específicas nem sempre é apelativo pois o retorno do investimento poderá não ser viável.

Ainda que a etiologia seja diferente, as doenças raras podem expressar necessidades de saúde semelhantes e beneficiar de intervenções equivalentes. É na perspectiva de Saúde Pública que tem sido considerado relevante abordar as doenças raras como um todo, e não isoladamente, para destacar as necessidades comuns, salvaguardando ao mesmo tempo as particularidades das abordagens específicas³⁴.

São várias as razões para as doenças raras serem consideradas uma prioridade em Saúde Pública, nomeadamente:

- Os doentes raros estão sujeitos a obstáculos que dificultam a sua capacidade para alcançar padrões mais elevados de saúde. Destacam-se a falta de conhecimento sobre a história natural da doença, a falta de acesso ao diagnóstico correcto em tempo adequado, a falta de uma abordagem multidisciplinar e integrada pelos serviços de saúde, as desigualdades no acesso aos serviços prestadores de cuidados e a falta de informação adequada e de qualidade quando do diagnóstico³⁵.

- A baixa frequência justifica que existam dificuldades para a realização de investigação, nomeadamente clínica, que é necessária para o desenvolvimento de medicamentos inovadores para o tratamento destes doentes²⁰.
- O desconhecimento clínico na identificação das doenças raras justifica um atraso no diagnóstico correcto que pode demorar anos ou mesmo décadas (com múltiplas consultas e realização de inúmeros exames complementares de diagnóstico) durante os quais decorrerá a progressão da doença com o inevitável agravamento clínico e a inexistência de terapêutica adequada. Nalguns casos são colocados diagnósticos incorrectos que, para além de condicionarem tratamentos inefficientes podem provocar danos psicológicos muitas vezes relacionados com a negação médica da doença não diagnosticada³⁵.
- Devido aos riscos e aos montantes envolvidos, o investimento necessário para realizar investigação científica implica iniciativas concertadas de doentes, prestadores de cuidados de saúde, investigadores, indústria farmacêutica e entidades financiadoras e reguladoras²⁰.
- A luta pelo reconhecimento da especificidade das doenças raras e da legitimidade social dos doentes foi sublinhada no documento de trabalho sobre doenças órfãs para o relatório da OMS sobre Medicamentos: prioridade para a Europa e o Mundo: "... apesar da crescente consciência pública sobre as doenças raras nas últimas uma ou duas décadas, ainda existem muitas lacunas no conhecimento relacionado ao desenvolvimento de tratamentos para doenças raras. Os decisores políticos devem reconhecer que as doenças raras são um problema relevante de saúde que afecta cerca de 30 milhões de pessoas na UE " ³⁶.
- As consequências sociais para os doentes com doença rara e suas famílias acarretam a criação de apoios locais com afectação de recursos designadamente creches, centros de apoio, unidades de emergência, centros de reabilitação e serviços de educação e a formação profissional. Por outro lado, os apoios comunitários e das entidades públicas têm de substituir o cuidador/progenitor quando este já estiver impossibilitado. Os doentes com grande incapacidade ou carência social irão necessitar de apoios sociais toda a vida, de acordo com as necessidades que forem sendo identificadas, os problemas médicos que forem surgindo e as respostas sociais disponíveis ³⁶.
- A necessidade de informar o público e as comunidades e assegurar o seu apoio para que seja possível afectar recursos para as políticas apropriadas, que favoreçam melhorias ao estado de saúde e na equidade do acesso aos cuidados. As carências de cuidados a estes doentes não se reportam unicamente aos cuidados médicos. A psicologia, as terapias, os cuidados domiciliários entre outros, foram identificados pelos doentes como as dimensões mais carenciadas e que na sua perspectiva estão subdimensionados para as necessidades ³⁶.

De forma complementar, os doentes e os familiares têm procurado desenvolver uma variedade de intervenções de auto-ajuda e de organização para congregar os doentes na luta pelos seus interesses. A criação de associações de doentes de âmbito regional, nacional ou transnacional tem tido algum sucesso. E desta forma os doentes com doença rara têm procurado fazer sentir as suas aspirações a todos os níveis da área política nacional e internacional ³⁶.

Em 2005 o documento da EURORDIS *Rare Diseases: Understanding this Public Health Priority* considerava que “Por estas razões, os doentes com doença rara, especialmente aqueles com maior incapacidade, são órfãos do sistema de saúde, pois ou não têm diagnóstico, ou não existe um tratamento específico ou não podem beneficiar da investigação científica e como consequência têm pouca esperança”³⁶. Estes doentes devem beneficiar de uma discriminação positiva de acordo com as suas necessidades, com equidade, para ter uma melhor qualidade de vida e felicidade.

No preâmbulo da Constituição da Organização Mundial de Saúde (OMS) aprovado pela Conferência Internacional de Saúde (Nova Iorque) em 19-22 Junho de 1946 e em vigor desde 7 de Abril de 1948 é referido que “O gozo do mais alto nível possível de saúde é um dos direitos fundamentais de todo ser humano sem distinção de raça, religião, crença política, condição económica ou social”, onde a saúde é definida como “um estado de completo desenvolvimento físico, mental e bem-estar social e não meramente a ausência de doença ou enfermidade” e nesse contexto as doenças raras não podem ser esquecidas³⁵.

Perspectiva histórica

No início dos anos 70 do século XX foi introduzido pela primeira vez o conceito de doença rara quando especialistas em doenças metabólicas identificaram um conjunto de patologias que tinham individualmente uma frequência muito baixa mas que apresentavam problemas comuns em relação ao reconhecimento e seguimento clínico e alertaram para a necessidade de criação de uma política nacional para a sua gestão^{33,35}.

A Associação Francesa de Miopatias (AFM) organizou desde 1987 num fim-de-semana de Dezembro, um grande evento mediático, o *Téléthon* (contração de *télévision* e *marathon*) com o objectivo de informar sobre as doenças raras e obter fundos que seriam em grande parte dirigidos para a investigação científica. Esta iniciativa tem tido um grande impacto e contribuído para informar a comunidade sobre os problemas específicos das pessoas com doença rara. Em 1991, a AFM criou o *Généthon*, um centro de biotecnologia para doenças genéticas, cuja missão é promover a investigação e o desenvolvimento clínico³⁷.

Em 1994, num relatório dirigido ao Instituto Nacional de Saúde Pública e Investigação Biomédica de França (INSERM) Annie Wolf apresentou uma visão global da situação de tratamento para as doenças raras e tropicais em França e nos outros países da Comunidade Europeia. Este documento foi pioneiro para o desenvolvimento de acções que culminaram com a adopção pelo Parlamento Europeu de um projeto de lei sobre incentivos às empresas farmacêuticas para facilitar a investigação sobre medicamentos órfãos³⁷.

Nos EUA, foi promulgado, em 1983 o *Orphan Drug Act* que definiu a estratégia para o apoio ao desenvolvimento dos medicamentos órfãos e a criação, em 1993 do *National Office for Rare Diseases* (NORD). O Japão, a Austrália e Singapura, respectivamente em 1993, 1997 e 1998 adoptaram políticas específicas sobre esta matéria²⁰.

Na Europa foi aprovado para o período entre 1 de Janeiro de 1999 e 31 de Dezembro de 2003 um programa de acção comunitária para as doenças raras³⁸. Na continuação da acção desenvolvida, as doenças raras foram consideradas uma prioridade de Saúde

Pública no segundo programa de acção comunitária para o período entre 2008 e 2013. As principais linhas de acção do programa apontam para a promoção da colaboração internacional, desenvolvimento de estratégias e mecanismos de intercâmbio de informações e de coordenação apoiados pela União Europeia ³⁷.

O Projecto do Genoma Humano foi uma iniciativa científica transnacional, com um grande financiamento público e privado com o objectivo de sequenciar o genoma humano. Iniciado na década de 90, terminou em 2003. Deu um contributo relevante para se conhecer a sequência do genoma, identificar genes e conhecer a enorme variação que existe entre as pessoas ³⁹ proporcionando de forma directa e indirecta uma chamada de atenção para as doenças raras.

Depois de 1997, as associações de doentes europeias criaram uma federação de associações de doentes, a Associação Europeia para as Doenças Raras (EURORDIS), com o objectivo de promover os direitos destes doentes e melhorar a sua qualidade de vida. A EURORDIS tem tido um sucesso relevante, nomeadamente a nível da União Europeia onde os interesses dos doentes com doença rara começaram a ser tidos em conta na elaboração de directivas e outros documentos estratégicos ³⁷.

Caracterização

- Definição

A definição de doença rara utilizada no programa de acção comunitária para 1999-2003 refere-as como doenças com uma prevalência não superior a 5 em 10000 indivíduos. Esta definição que foi posteriormente adoptada pela generalidade dos países europeus, já tinha sido acolhida em 16 de Dezembro de 1999 pelo Conselho Regulador de medicamentos órfãos e na legislação da União Europeia no Regulamento (CE) n.º 141/2000 do Parlamento Europeu ⁴⁰.

Nas Recomendações do Conselho Europeu relativas a uma acção europeia em matéria de doenças raras (2009/C 151/02) foi pedido aos Estados Membros que adoptassem para efeitos de elaboração de políticas a nível comunitário, uma definição comum de doenças raras ³⁸.

Noutros contextos geográficos foram adoptadas outras definições de doença rara. Nos Estados Unidos, a lei das doenças raras de 2002 identifica-as como "qualquer doença ou condição que afecta menos de 200000 pessoas nos Estados Unidos", o que corresponde a uma frequência inferior a 1 em 1500 pessoas ⁴⁰.

No Japão, a definição utilizada refere que a doença deve afectar menos de 50000 doentes, ou cerca de 1 em cada 2500 pessoas. Este país tem o mais antigo programa de cuidados de saúde e de investigação sobre doenças raras do mundo. O "Programa de Assistência Médica para Doenças Específicas", foi fundado em 1972 e abrange os programas *Nanbyo* (doenças incuráveis) e *Tokutei Shikkan* (doenças raras específicas e intratáveis). As doenças incluídas no âmbito do programa são financiadas para promover a investigação e os doentes têm uma cobertura de saúde completa ⁴⁰.

Na China, uma doença é considerada rara se tiver etiologia genética, início na infância e uma prevalência inferior a 1 em cada 10000 indivíduos. Foi elaborada uma lista nominal com 23 doenças raras ⁴⁰.

Ainda que o número de doentes com doença rara varie consideravelmente de doença para doença, a maioria destas doenças tem uma frequência inferior a 1 em cada 100000 indivíduos. Alguns autores designam-nas neste caso como doenças muito raras. Por ter sido valorizado como critério de identificação a frequência na população, a maioria dos cancros, incluindo todos os que afetam as crianças, acabam por poder ser incluídos nas doenças raras ³⁶.

A definição de doença rara referida para a União Europeia é genérica pois o denominador é a população nesse espaço geográfico. Esta definição não invalida que existam diferenças na frequência de algumas doenças entre regiões distintas como tem sido evidenciado em várias publicações.

- Prevalência

Em 2009 estimava-se que 27 a 36 milhões de pessoas, ou seja, 6 % a 8 % da população na União Europeia era afectada por uma das 5000 e 8000 doenças raras conhecidas no decurso das suas vidas ³⁸. Para cada doença rara, no universo da população na União Europeia (450 milhões de cidadãos) poderão existir 230000 indivíduos afectados ³⁶, exceptuando as que são excepcionalmente raras. Em cada semana, estima-se que sejam descritas cinco novas doenças a nível mundial ²⁰.

A taxa de prevalência exata de cada doença rara parece assim ser difícil de avaliar a partir dos dados das fontes disponíveis. É provável que haja uma superestimativa para a maioria das doenças, pois a generalidade dos estudos de prevalência publicados foram produzidos em regiões de maior prevalência e baseados em dados hospitalares ⁴¹. Os dados de prevalência referidos em artigos e documentos no âmbito da informação, da gestão e da decisão política não têm fontes documentadas pelo que esta área requer mais investigação ⁴².

A maioria dos doentes com doença rara sofre de doenças muito raras (que afectam uma em cada 100000 pessoas ou menos) ³⁸. Relativamente a várias conhecem-se apenas alguns casos de famílias reportados no espaço da União Europeia.

Os dados compilados pela ORPHANET que constam do relatório “A prevalência das doenças raras” (ORPHANET, série 6), mostram que das 6000 doenças raras listadas 105 têm uma prevalência de 1 a 5 em 10000 indivíduos, 233 têm uma prevalência entre 1 em 10000 e 1 em 100000, mais de 1000 doenças têm (provavelmente) uma prevalência de cerca de 1 por milhão de pessoas, e muitas afetam apenas alguns doentes em todo o mundo, geralmente devido a uma única mutação segregada na família ⁴².

Aymé e Hivert, em 2011, referiam que “Os dados publicados eram essencialmente retirados de publicações científicas e não podiam ser considerados como certeza, pois recorriam a metodologias não homogéneas e existiam poucas bases de dados e registos. Se os dados fossem aceites significava que 350 doenças raras afectavam 80% dos doentes e 1500 doenças raras afectavam 95% dos doentes. Os números estimados teriam de ser validados por dados de registos da população de doentes com doença rara que começavam a ser estabelecidos em alguns países” ⁴².

Em 2007, o Grupo de Trabalho das doenças raras (*Rare Diseases Task Force* - RDTF) publicou um trabalho relativo à incerteza da estimativa da prevalência das doenças raras e à proporção dos doentes com doença rara tratável. Os autores salientaram que: "...As estimativas podem ser feitas usando as informações dos países com sistemas de saúde desenvolvidos capazes de fornecer estimativas úteis em todo Espaço Económico Europeu (EEE). Existem porém barreiras nos países cujos sistemas de saúde não permitem estimativas de doentes; (...) quanto mais rara é a doença, maior o desvio da estimativa da verdadeira prevalência; (...) o fenótipo de muitas doenças raras é heterogéneo, mesmo que o genótipo seja simples: (...) em muitos estudos de prevalência, apenas os doentes mais gravemente afetados são documentados"⁴³.

- Doenças raras, doenças negligenciadas e doenças órfãs

Inicialmente estas três designações foram utilizadas de forma indiscriminada para um grupo de doenças que tinham em comum o facto de não serem frequentes. Porém, importa individualizá-las numa perspectiva de clarificação.

As doenças raras, como foi referido anteriormente, são caracterizadas pela sua baixa prevalência e pela sua grande heterogeneidade. Atingem ambos os sexos, em qualquer idade ao longo do ciclo da vida e não têm fronteiras geográficas ainda que algumas possam ter uma maior prevalência numa determinada área geográfica limitada.

As doenças negligenciadas são doenças comuns, geralmente transmissíveis, que afectam na maioria das vezes indivíduos que vivem em países pobres e pouco desenvolvidos. Em geral são causa de grande mortalidade ainda que existam medicamentos e outros tratamentos não dispendiosos disponíveis nos países desenvolvidos porém, de acesso limitado (ou sem acesso, de todo) às populações afectadas. Como já foram erradicadas nos países desenvolvidos deixou de haver investigação nessas áreas³⁶.

As doenças órfãs compreendem as que são ao mesmo tempo doenças raras e negligenciadas, uma dupla penalização pois não são objecto de atenção considerando a investigação e o investimento económico em relação à terapêutica e às políticas de Saúde Pública³⁶.

- Etiologia

Cerca de 80% das doenças raras identificadas tem natureza genética relacionada com um ou vários genes ou anomalias cromossómicas. Estas alterações podem ser hereditárias ou não, terem etiologia génica, cromossómica ou outra ou, ser mesmo desconhecida. Algumas doenças raras têm etiologia multifactorial onde se combinam factores genéticos e ambientais, na generalidade dos casos não identificados³⁶.

- Clínica. Diversidade e heterogeneidade

Numa perspectiva médica, as doenças raras caracterizam-se por uma grande diversidade de manifestações clínicas, que variam não só de doença para doença, mas também dentro da mesma doença^{35, 36}.

Kay e Nunes em 2012, referiram que "Pelo facto de serem raras, essas doenças não permitem a prática clínica necessária e a experiência suficiente para médicos e outros

profissionais de saúde assegurarem cuidados adequados. Muitos médicos ao longo da sua vida profissional têm acesso a poucos doentes com a mesma doença rara, mesmo quando trabalham em contexto hospitalar onde é maior o contacto com doenças complexas e menos frequentes. Ainda que possam existir protocolos de cuidados, estes não são devidamente divulgados pelo que estes doentes podem não ter os cuidados de saúde adequados”³⁹.

A variabilidade fenotípica aliada à raridade tornam o diagnóstico destas doenças muito difícil e demorado face ao que acontece para a generalidade das doenças comuns. Kole e Faurisson em 2009, referiram que “Apesar da sua grande diversidade, as doenças raras são graves a muito graves, crónicas, degenerativas e, geralmente, com risco de vida. Elas são muitas vezes psicológica e fisicamente incapacitantes, comprometendo seriamente a qualidade de vida dos doentes ou das suas famílias, devido a uma diminuição ou perda total de autonomia”³⁵.

Para o atraso no diagnóstico contribuem vários factores, incluindo a falta de informação dos profissionais de saúde, a ineficiência no encaminhamento dos doentes para os serviços especializados mais adequadas, e a ausência em muitos países, incluindo Portugal, de redes de referência para doenças raras²⁰.

No Plano Nacional Francês para as Doenças Raras publicado em 2004 e no documento “*Rare Diseases: Understanding this Public Health Priority*” da EURORDIS de 2005, é referido como características comuns às doenças raras, estas serem patologias graves a muito graves, crónicas, frequentemente degenerativas e potencialmente fatais^{21, 36}, o que resulta numa redução considerável na qualidade de vida dos doentes ou no potencial socioeconómico dos indivíduos afectados⁴². Em 50% dos casos existe uma deficiência motora, sensorial ou intelectual o que se traduz em incapacidade e redução da autonomia num terço dos casos²¹. Muitas destas doenças são muito dolorosas e os doentes têm frequentemente dor crónica^{36, 21, 44}.

O início da doença ocorre na infância em 50% dos casos e em 66% dos casos os sintomas aparecem antes dos dois anos de idade^{36, 21}. São o caso da atrofia muscular espinhal infantil, da neurofibromatose, da osteogenesis imperfecta, da síndrome de Rett, e várias síndromes metabólicas como a Hurler, Hunter, Sanfilippo, a mucopolidose tipo II e a doença de Krabbe. Outras, como a doença de Huntington, as ataxias espinocerebelosas e a esclerose lateral amiotrófica ocorrem caracteristicamente na idade adulta³⁶.

O prognóstico dos doentes afectados por doença rara é mau em cerca de metade dos casos. Estas doenças são responsáveis por 35% dos óbitos antes da idade de 1 ano, 10% entre 1 e 5 anos e 12% entre 5 e 15 anos²¹. Ter uma doença rara poderá assim afectar substancialmente a esperança de vida dos doentes^{44, 45, 36}.

- Classificação e codificação

O EUROPLAN sintetiza do seguinte modo as dificuldades da avaliação epidemiológica das doenças raras: “A codificação é um tema central nas iniciativas europeias para doenças raras. De facto, um dos problemas principais no planeamento de cuidados de saúde para as doenças raras, é que o peso da maioria delas é invisível para os sistemas de saúde, devido às dificuldades de má classificação do diagnóstico, e à falta de uma

codificação adequada. São esperadas mudanças notáveis na codificação de doenças raras com a publicação da CID-11, que será lançada em 2014 (...). Também é necessário manter actualizado um inventário preciso das doenças raras”⁴⁵.

A referência internacional actual é a Classificação Internacional de Doenças (actualmente CID-10) que é coordenada pela Organização Mundial de Saúde (OMS)⁴⁶. Nesta classificação, a maioria das doenças raras identificadas não tem uma referência. De acordo com a ORPHANET apenas 250 têm código CID. Esta situação tem que ser alterada para que se possa classificar e codificar de forma adequada estas patologias³⁸.

Em 2007, a OMS lançou o processo de revisão da CID-10, estando prevista a aprovação do CID-11 na Assembleia Mundial da Saúde, que se irá realizar em 2014. O Presidente da *Task Force for Rare Diseases* da União Europeia foi nomeado presidente do grupo consultivo sobre doenças raras e tem participado no processo de revisão com propostas de codificação e classificação³⁸. Os capítulos revistos seguem uma abordagem essencialmente clínica e secundariamente uma abordagem etiológica, até o nível de gene. Quando a doença tem várias designações é dada preferência aos nomes descritivos numa perspectiva clínica⁴⁰.

- Dificuldades comuns dos doentes

Em várias publicações da EURORDIS estão sistematizadas as dificuldades comuns aos doentes com doença rara^{36, 35}. Alguns dos aspectos mais importantes considerados são os seguintes:

O diagnóstico

Entre o aparecimento dos primeiros sinais e sintomas e o diagnóstico final existem dificuldades relevantes incluindo a falta de conhecimento científico sobre a etiologia e história natural das doenças. Como muitas delas são multissistémicas, por vezes torna-se necessário recorrer a médicos com diferentes competências^{35, 36}.

As principais causas do atraso do diagnóstico correcto devem-se ao conhecimento científico insuficiente ou a causas “não-científicas” como o género dos doentes ou a ter sido feito um diagnóstico inicial errado³⁵. As consequências no atraso de diagnóstico são variadas, desde a prescrição de medicamentos e tratamentos inadequados ou até prejudiciais para o doente com o consequente desperdício de recursos ou mesmo ao nascimento de outras crianças com patologia idêntica³⁶.

Num inquérito sobre a situação das pessoas com doenças raras realizado em 2011 no Luxemburgo, verificou-se que 41% dos participantes tinha tido um diagnóstico inicial errado³⁷. O erro de diagnóstico e a ausência de diagnóstico foram considerados factores que impedem a melhoria da qualidade de vida dos doentes com doença rara⁴⁶.

A escassa disponibilidade de testes de diagnóstico e os custos financeiros associados, também contribuem para o atraso no diagnóstico de muitos doentes^{45, 36}.

A comunicação do diagnóstico e a informação sobre a doença

Os doentes referem que apesar dos progressos conseguidos nos últimos anos, o diagnóstico de uma doença rara continua a ser na generalidade dos casos, mal comunicado. É referido que em muitos casos há insensibilidade e pouca informação

quando é feita a comunicação do diagnóstico e que também não é dado esclarecimento suficiente sobre como obter ajuda incluindo o encaminhamento para um centro especializado ³⁶.

As consequências sociais

Viver com uma doença rara tem implicações em todas as áreas da vida, desde a escola, às escolhas profissionais, ao tempo de lazer com os amigos ou mesmo à vida afectiva. Pode levar à estigmatização, ao isolamento, à auto-exclusão das actividades sociais na comunidade e à discriminação ^{36, 45}.

A falta de cuidados de saúde apropriados

Por vezes após a confirmação do diagnóstico, há barreiras na orientação médica, uma vez que os sistemas de saúde não estão focados na prestação de cuidados a estes doentes. Em geral, não existem boas normas de orientação clínica. Quando existem, nem sempre se ajustam à cultura médica local e aos recursos disponíveis. Há também uma falta de adequação dos serviços assistenciais e sociais e lacunas na cobertura financeira pelos sistemas de saúde ³⁵.

A disponibilidade terapêutica

Os tratamentos inovadores estão muitas vezes disponíveis de forma desigual em cada país e entre países na União Europeia devido a políticas de preços, reembolsos ou à ausência de normas de orientação clínicas adequadas ³⁶.

A repercussão individual e familiar

Toda a família de um doente com doença rara é afectada e pode ficar psicológica, social, cultural e economicamente vulnerável. Em muitos casos, o nascimento de uma criança é o catalisador para a separação dos pais. A solidão, a incompreensão, o isolamento, a depressão e a ansiedade, são elementos do dia-a-dia da maioria dos pais de uma criança afectada ou de um doente com doença rara ³⁶. As famílias estão sujeitas a outras consequências psicológicas, incluindo sentimentos de culpa, atitudes inadequadas para com o doente, nascimento de outros familiares afectados ou discriminação. Além disso, a acumulação de consultas, exames, testes e tratamentos ineficientes constituem geralmente, um grande encargo financeiro para as famílias e para a sociedade ³⁵.

As barreiras de acesso aos serviços médicos e sociais

Existem barreiras no acesso aos cuidados de saúde em todos os contextos, nomeadamente, de conhecimento científico, organizacional, financeiro e aspectos pessoais ³⁵. Nas doenças mais raras, em que existe um menor conhecimento científico, há falta de centros de referência habilitados para o diagnóstico e o seguimento destes doentes, que nalguns casos têm de viajar para longe de casa para obter cuidados de qualidade. Os custos financeiros são frequentemente muito mais elevados do que quando existem serviços adequados na proximidade ³⁵.

- Associações de doentes

Há registo de mais de 1700 associações de doentes na Europa, com o estatuto legal necessário e com cobertura geográfica determinada ⁴⁷. Desempenham um papel importante na informação e apoio aos doentes com o objectivo de melhorar a qualidade da prestação de cuidados de saúde e o acesso aos tratamentos disponíveis. Muitas destas associações estão organizadas em federações nacionais ou internacionais,

nomeadamente europeias, como é o caso da Associação Europeia de Doenças Raras (EURORDIS) ⁴⁵ e da Associação Nacional de Doenças Raras (*National Organization for Rare Disorders* - NORD) nos EUA.

O apoio pode assumir várias formas seja através da capacitação dos doentes para fazerem escolhas informadas com resultados mensuráveis ⁴⁵ seja através do desenvolvimento de *sites* e linhas de ajuda (*help-lines*) que funcionam como fontes de informação e apoio aos doentes e ao público.

A União Europeia tem incentivado as associações e apoiado o envolvimento dos doentes com doença rara na definição das políticas, o que está demonstrado nas Recomendações do Conselho Europeu de 8 de Junho de 2009 alusivas a uma acção europeia em matéria de doenças raras para as autoridades nacionais: “Consultem os doentes e os representantes dos doentes sobre as políticas no domínio das doenças raras e facilitem o acesso dos doentes a informações actualizadas sobre doenças raras; (...) promovam as actividades levadas a cabo pelas organizações de doentes, como acções de sensibilização, fomento de competências e formação, intercâmbio de informação e melhores práticas, ligação em rede e inclusão dos doentes geograficamente isolados” ³⁸.

Associação Europeia de Doenças Raras (EURORDIS)

A EURORDIS foi fundada em 1997, e constitui-se como uma aliança de entidades não-governamentais, associações de doentes e pessoas interessadas nas doenças raras, com o objectivo de melhorar a qualidade de vida dos doentes com doença rara na Europa ³⁶. Agrega actualmente mais de 500 associações de doentes oriundas de mais de 46 países ⁴⁸. Tem tido o apoio de estruturas políticas da União Europeia e de diversas fundações e entidades empresariais da indústria de saúde.

A EURORDIS tem intervindo em diferentes áreas, nomeadamente na defesa das doenças raras como uma questão de Saúde Pública, na sensibilização da opinião pública para esta realidade, na promoção do acesso à informação, no incentivo às boas práticas na prestação de cuidados de saúde e na promoção da investigação científica ⁴⁷.

Foram implementados vários estudos de investigação de âmbito europeu com o objectivo de melhorar o conhecimento em diferentes áreas das doenças raras que incluíam a prestação de cuidados. Dos programas de investigação que foram desenvolvidos merece referência o EurordisCare, que decorreu em 3 períodos (Portugal integrou apenas o EurordisCare2 ³⁵).

O EurordisCare1 realizou-se entre Novembro de 2002 e Abril de 2003 em 17 países europeus tendo as respostas sido recolhidas a partir de 50 associações de doentes ³⁵. Teve como objectivo caracterizar o diagnóstico, tratamento, acessibilidade, prescrição média e reembolsos pelas entidades responsáveis de seis doenças raras ⁴⁹: doença de Crohn, fibrose quística, distrofia muscular de Duchenne, síndrome de Marfan, síndrome de Prader Willi e esclerose tuberosa ⁴⁹. As principais conclusões indicaram:

- A importância das associações de doentes na avaliação da qualidade dos cuidados prestados aos doentes e na promoção de políticas de saúde nesta área;
- As diferenças de política de cuidados de saúde entre os países, que podem ser explicadas por factores culturais e políticos;
- A necessidade de se procurar melhorar e uniformizar as práticas e a equidade no acesso aos cuidados de saúde na União Europeia ⁵⁰.

O EurordisCare2 foi dirigido aos factores relacionados com o atraso no diagnóstico das doenças raras e aos aspectos relacionados com a investigação das principais causas. Decorreu entre Setembro de 2003 e Junho de 2006 em 17 países e abrangeu oito doenças: doença de Crohn, fibrose quística, distrofia muscular de Duchenne, síndrome Ehlers-Danlos, síndrome Marfan, síndrome Prader Willi, esclerose tuberosa e síndrome X Frágil. A informação foi obtida através de um questionário de 4 páginas enviado directamente aos doentes que pertenciam a 70 associações de doentes com doença rara³⁵. Dos resultados obtidos destacaram-se:

- A falta de conhecimento específico sobre as doenças raras em muitos profissionais de saúde que pôde resultar de omissões na sua formação pré-graduada;
- A precaridade dos serviços de apoio social que ou eram inexistentes ou não satisfaziam as necessidades e expectativas dos doentes;
- A identificação de três factores que foram significativamente associados com um aumento da taxa de rejeição:

- Efeitos da dor crónica: a presença de dor crónica pôde associar para o doente uma sensação de sofrimento e impotência perante as solicitações do dia-a-dia e por parte da família e da sociedade uma atitude de incredulidade e de impaciência.

- O género: verificou-se que os doentes do sexo feminino tinham uma maior taxa de rejeição relativamente aos doentes do sexo masculino (20% e 15%) mas, paradoxalmente, estas diferenças eram mais acentuadas em países como a Suécia e a Finlândia do que em países como Espanha e a Roménia.

- O nível de rendimento: quanto menor o nível de rendimento familiar maior a taxa de rejeição. Esta disparidade tornou-se mais notória quando se associaram doenças mais complexas que cursavam com alterações fenotípicas marcadas.

- A marginalização pelos sistemas de saúde a que os doentes com doença rara estão sujeitos³⁵;

- A lentidão significativa na obtenção do diagnóstico correcto pelos doentes raros. Em 25% dos doentes houve um intervalo de 5 a 30 anos entre os sintomas iniciais e a confirmação do diagnóstico^{35, 51}.

As principais conclusões do programa EurordisCare2 evidenciaram que as lacunas encontradas podem condicionar uma perda de confiança dos doentes no sistema e nos prestadores de cuidados de saúde e a necessidade de existir uma política europeia coordenada para as doenças raras⁵¹.

O EurordisCare3 foi apoiado pela Comissão Europeia e decorreu entre Maio de 2006 e Abril de 2008 em 22 países europeus com a colaboração de 10 associações de doenças. Abrangeu 16 doenças raras: hemiplegia alternada, aniridia, ataxias, fibrose quística, síndrome de Ehlers-Danlos, epidermólise bolhosa, síndrome do X Frágil, doença de Huntington, síndrome de Marfan, miastenia gravis, osteogenesis imperfecta, síndrome de Prader-Willi, hipertensão arterial pulmonar, esclerose tuberosa, síndrome de Williams e alterações do cromossoma 11q. As conclusões fundamentais apontaram no sentido de que a criação de Centros de Referência e o estabelecimento de redes europeias de referência são a melhor estratégia para que os doentes tenham acesso aos cuidados de saúde de melhor qualidade³⁵.

A EURORDIS desenvolveu outros projectos que também merecem distinção. O projecto Raposódia (*Rapsody*), que decorreu entre 2006 e 2008 ⁵², envolveu 10 parceiros e teve dois eixos estratégicos principais de estudo: os centros de referência e as redes transnacionais de serviços para os doentes ^{45, 53}. O projecto Comunidades com Doenças Raras (*RareConnect*) que foi realizado em conjunto com a associação homóloga dos EUA, NORD e pretendeu desenvolver a colaboração internacional entre grupos de doentes ⁵⁴. O projecto POLKA que teve como objectivo procurar obter consensos sobre os cenários preferenciais em termos de Saúde Pública relativamente às doenças raras ⁵⁵.

Associação Nacional de Doenças Raras (NORD)

A Associação Nacional de Doenças Raras (NORD), nos EUA, é uma federação de associações de saúde que tem como objectivo contribuir para melhorar o diagnóstico e o tratamento das doenças raras. Intervém através de programas de educação, investigação e promoção dos direitos dos doentes. A NORD desenvolveu múltiplas parcerias de que são exemplo o Instituto Nacional de Saúde (NIH), a *Food and Drug Administration* (FDA), a EURORDIS (desde 2009) e empresas farmacêuticas e de biotecnologia (para garantir que certos medicamentos vitais estão disponíveis para doentes sem seguro) ⁵⁶.

4. Terapêutica das doenças raras

Os doentes com doenças raras têm necessidade de diferentes tipos de terapias, medicamentosa ou outras (ex: intervenções cirúrgicas e terapias de suporte nomeadamente fisioterapia e terapia da fala), de acordo com o seu estado de saúde e complicações clínicas.

Relativamente à terapêutica cirúrgica o maior número de indicações para transplantes de órgãos sólidos refere-se a doenças raras ⁵⁷.

Na terapêutica medicamentosa das doenças raras tem um papel importante os medicamentos órfãos e os medicamentos inovadores incluindo os de terapia avançada. São considerados medicamentos de terapia avançada todos aqueles que se baseiam em genes (terapia génica), células (terapia celular) e tecidos (engenharia de tecidos) ⁵².

Medicamentos Órfãos

Os medicamentos órfãos têm uma população-alvo de 30 milhões de doentes com doença rara na Europa ⁴⁴. Apesar dos avanços, em termos científicos, acima referidos é importante não esquecer que a maioria das doenças raras ainda não tem terapêutica específica efectiva ⁵⁸.

O Regulamento (CE) n.º 141/2000 do Parlamento Europeu e do Conselho de 16 de Dezembro de 1999, relativo aos medicamentos órfãos, estabelece que um medicamento é designado órfão quando se destina ao diagnóstico, prevenção ou tratamento de uma patologia que ponha a vida em perigo ou seja cronicamente debilitante, e que afecte até 5 em 10000 pessoas na União Europeia ³⁸. O regulamento foi aprovado em Dezembro de 1999 e entrou em vigor no ano 2000 ⁵². Os medicamentos órfãos para uso nas idades pediátricas têm regulamentação particular.

Para que um medicamento possa ser candidato ao estatuto de medicamento órfão na União Europeia terá de cumprir um de dois requisitos:

- a) Ser dirigido a uma população de doentes com uma patologia que tenha uma prevalência menor ou igual a 5 para 10000.
- b) Haver a expectativa do retorno financeiro ser insuficiente face ao investimento realizado pelos promotores durante o seu desenvolvimento, desde que tenha como alvo uma doença que cause risco de vida, seja seriamente debilitante ou grave e crónica ⁵².

Em ambos os casos é aplicável o conceito de benefício significativo, definido no Regulamento (CE) n.º 847/2000 como “uma vantagem clinicamente relevante, ou uma contribuição importante para os cuidados do doente”. Se anteriormente existirem outros métodos satisfatórios de prevenção, diagnóstico ou tratamento na União Europeia, o patrocinador deverá provar que o medicamento será uma mais-valia para os doentes afectados pela doença relativamente aos existentes. Essa condição será posteriormente certificada na altura do pedido da autorização de comercialização e complementada com mais informação sobre a eficácia e a segurança ⁵².

No sentido de estimular o investimento no desenvolvimento dos medicamentos órfãos foram criadas pela União Europeia medidas de incentivo e outras compensações de que são exemplos:

- a) Acesso directo ao procedimento de autorização centralizado para designação e autorização de comercialização (AIM);
- b) Financiamento comunitário para Investigação e Desenvolvimento (I&D);
- c) Apoio protocolar e aconselhamento científico;
- d) Período de 10 anos de exclusividade de mercado após a autorização de comercialização e de 12 anos para os medicamentos órfãos com indicação;
- e) Redução no valor das taxas pagas à Agência ^{52, 59}.

- Acesso aos medicamentos órfãos

Depois de confirmada a AIM de um medicamento órfão, os doentes têm de enfrentar diferentes barreiras a vários níveis, incluindo no acesso, para que deles possam beneficiar ⁴⁰.

Disponibilidade e acessibilidade

Um medicamento órfão é considerado disponível quando obteve autorização de comercialização através do procedimento centralizado, e foi efectivamente, comercializado num Estado-Membro da União Europeia (não sendo obrigatório que se verifique em todos os outros).

Uma vez cumpridos os critérios relativos à disponibilidade, um medicamento órfão é considerado acessível quando pode ser adquirido pelos doentes através das diferentes formas previstas no sistema de saúde de cada país, e/ou através de acordos especiais existentes relativos a cada doença rara em particular ⁴⁰.

A disponibilidade e a acessibilidade são muito diversas entre os diferentes Estados-Membros o que se reflecte nas condições de comercialização e nas respectivas políticas de saúde ⁴⁵.

Acelerar e assegurar a igualdade de acesso ao tratamento para doenças raras

Ao contrário do percurso inerente ao protocolo de estudo duma nova droga, é importante referir que quando se descobrem outras aplicações para um medicamento que obteve uma autorização de comercialização prévia, é necessário efectuar novos ensaios clínicos para testar o efeito nos doentes. Estas pesquisas, em geral, não são suportadas pela indústria farmacêutica, mas, na maioria dos casos, por investigadores ligados ao meio académico ⁴⁵.

O acesso aos medicamentos órfãos pode obter-se através de:

- a) Um programa de Uso Compassivo quando é emitido um parecer pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) ao abrigo da legislação farmacêutica em vigor, deferindo o fornecimento do medicamento órfão previamente às autorizações de comercialização e/ou de reembolso ⁴⁶. Este programa, consignado no artigo 8 ° do Regulamento (CE) n.º 726/2004 é particularmente importante para os doentes com doença rara ⁵⁸;
- b) O procedimento de uso *off-label*, quando um medicamento já autorizado é prescrito para uma indicação clínica diferente da inicial;
- c) Uma acção individual, quando um médico, hospital ou centro de referência solicita directamente à empresa farmacêutica um medicamento que ainda não recebeu a autorização de comercialização para um determinado doente ⁴⁵.

Acesso coordenado na vida real

O conceito “acesso coordenado na vida real” pressupõe uma aplicação prática directa e implica que o medicamento em causa tenha recebido autorização de comercialização, esteja disponível no mercado da União Europeia, tenha sido lançado num ou vários Estados-Membros e que seja acessível⁴⁰.

Em 2011, foi divulgada uma descrição na Rede Europeia de Medicina de Informação (Projeto EMINet) sobre os medicamentos órfãos acessíveis e as respectivas redes de distribuição, nos diferentes Estados-Membros. Este relatório tinha como objectivo estimar a exequibilidade de um sistema coordenado de acesso aos medicamentos órfãos⁵².

Autorização para Uso Temporário (ATU)

A França criou uma licença designada Autorização para Uso Temporário (ATU) que permite o acesso mais precoce a medicamentos que podem ser a solução terapêutica para situações clínicas graves ou raras, enquanto decorrem os trâmites legais para a comercialização na União Europeia. Uma vez mais esta abordagem assume grande importância no tratamento das doenças raras⁴⁵.

- Perspectiva histórica dos medicamentos órfãos

O Congresso dos Estados Unidos da América aprovou, em 1983 o *Orphan Drug Act* (ODA), destinado a incentivar o desenvolvimento de medicamentos e outros produtos médicos para as doenças raras. O ODA (*Public Law 97-414*) menciona especificamente que “nos EUA 47% das doenças raras afectam menos de 25 mil pessoas”. Dos incentivos implementados, merecem destaque a garantia de exclusividade de mercado durante sete anos para a primeira empresa a obter aprovação da FDA e os benefícios fiscais⁶⁰. Esta lei revelou-se uma mais-valia para os doentes com estas doenças e poderá ter contribuído para a aprovação, pela União Europeia e por outros países, de legislação equivalente⁶¹.

- Agência Europeia de Medicamentos (EMA)

A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) é um órgão da União Europeia cuja principal tarefa é a protecção e promoção da Saúde Pública e animal. Neste contexto, a EMA é responsável pela avaliação científica dos pedidos de autorização de comercialização europeia de medicamentos órfãos destinados ao tratamento de doenças raras.

A EMA tem ainda como funções monitorizar a segurança dos medicamentos; incentivar a inovação e investigação no sector farmacêutico; formar parcerias com organizações análogas em todo o mundo, incluindo a OMS e as entidades reguladoras de países não-europeus e, desde 2005, a assistência especial às pequenas e médias empresas (PME) nesta área.

As principais actividades da EMA são realizadas por sete comités científicos dos quais, pela sua relevância no domínio das doenças raras, merecem menção particular o Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP), o Comité dos Medicamentos Órfãos (COMP), o Comité Pediátrico (PDCO), o Comité das Terapias Avançadas (CAT) e o Comité de Farmacovigilância e Avaliação de Risco⁵⁸.

Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP)

De acordo com o Regulamento (CE) n.º 726/2004 o Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) é responsável pela preparação dos pareceres da Agência sobre todas as questões relativas à avaliação dos medicamentos para uso humano ⁵². O processo de avaliação poderá culminar na autorização de comercialização europeia que é a permissão de entrada desse medicamento no mercado da União Europeia e dos países da EEE-EFTA ⁵⁸.

Comité dos Medicamentos Órfãos (COMP)

O Comité dos Medicamentos Órfãos (COMP), que existe desde o ano 2000, analisa os pedidos de designação de medicamento órfão avaliando se os produtos propostos cumprem os critérios indicados ⁵². Fazem parte do COMP representantes dos doentes com o estatuto de pleno direito. Esta inclusão foi uma decisão importante, que se revelou muito proveitosa para a qualidade dos resultados do Comité ⁵⁸ por incluir os destinatários (os doentes) em todo o processo de avaliação e decisão.

No *Report on the State of the Art of Rare Disease Activities in Europe* que abrange os anos 2011 e 2012, refere-se que até ao final de 2011 do total de pedidos de designação de medicamento órfão, o COMP emitiu 961 pareceres positivos e destes, 68 receberam autorização de comercialização ^{40, 58}.

Cerca de 50% dos medicamentos órfãos que obtiveram autorização de mercado na União Europeia destinavam-se ao tratamento de doenças raras com prevalências entre 1 e 3/10000 indivíduos, ou seja, poderiam possibilitar o tratamento entre 50000 e 150000 doentes. Em relação às especialidades médicas, à oncologia correspondeu a maior quota (35%) de medicamentos órfãos com autorização de comercialização. Setenta produtos de terapia avançada receberam igualmente pareceres positivos ⁴⁰.

Durante o processo de investigação sobre medicamentos órfãos os patrocinadores são convocados a apresentar um relatório anual sobre o desenvolvimento dos produtos à EMA ⁵⁸.

Em 2007 foi estabelecida uma colaboração entre a União Europeia e os EUA sobre a harmonização da regulamentação dos medicamentos órfãos, que contemplava entre outras decisões, a utilização de um processo de candidatura comum para ambas as agências, mantendo no entanto, separados os processos de aprovação. Foi também aprovado um modelo único para a elaboração do relatório anual ⁵⁸.

Terminado o estudo e preenchidos os requisitos legais, os medicamentos órfãos são inscritos no "Registo Comunitário de Medicamentos Órfãos" ⁶². Se por um lado compete à União Europeia deliberar sobre a designação e a autorização de comercialização dos medicamentos órfãos, por outro lado é decisão de cada Estado-Membro estabelecer as condições financeiras incluindo os reembolsos (em 2008, 35 medicamentos órfãos chegaram ao mercado na Bélgica, 44 na Holanda, e 28 na Suécia) ⁶³.

São ainda competências do COMP, dar assessoria à Comissão Europeia nas diversas matérias relativas aos medicamentos órfãos e, em conjunto com o Grupo de Trabalho de Assessoria Científica, dar directrizes sobre a regulamentação, qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos através de um protocolo de assistência ⁵⁸.

Comité Pediátrico (PDCO)

O Comité Pediátrico (PDCO) tem como principal função emitir pareceres relativos às condições de qualidade, segurança e eficácia, sobre propostas de investigação pediátrica de acordo com o Regulamento CE 1901/2006 e as alterações introdutórias, mas não é responsável pela autorização de comercialização dos medicamentos para uso na população pediátrica^{58, 52}. De acordo com Aymé e Rodwell em 2010, quase metade das denominações órfãs foram destinadas à população pediátrica⁵⁸.

Comité das Terapias Avançadas (CAT)

O progresso do conhecimento científico possibilitou o aparecimento de novas terapias que poderão ter grande repercussão nas doenças raras⁵². O Comité de Terapias Avançadas (CAT) foi criado em 2009 e é responsável pela formulação de pareceres sobre a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos de terapia avançada⁶⁴. De notar que, em 2011, 20% dos novos produtos incluídos na categoria de terapia avançada com autorização de comercialização na Europa tinham como objectivo o tratamento de uma doença rara⁴².

Comité de Farmacovigilância e Avaliação de Risco

O Comité de Farmacovigilância e Avaliação de Risco iniciou funções em 2012 e está qualificado para reportar ao CHMP e ao grupo de coordenação questões suscitadas pela utilização dos medicamentos para uso humano e propor soluções, assim como avaliar e controlar a eficácia dos sistemas de gestão de risco⁵⁸.

- Legislação europeia relacionada com a terapêutica das doenças raras

Pelo seu grande número e diversidade as doenças raras têm sido objecto de uma produção legislativa variada. Da legislação europeia relacionada com a terapêutica das doenças raras, considerou-se mais relevante a que se refere aos ensaios clínicos, às terapias avançadas e aos medicamentos para uso pediátrico.

Legislação europeia e actividades no domínio dos ensaios clínicos

A legislação relativa à concretização de ensaios clínicos na UE está maioritariamente contida em duas directivas: a Directiva 2001/20/CE do Parlamento Europeu e do Conselho e a Directiva da Comissão 005/28/EC162. No *Report on the State of the Art of Rare Disease Activities in Europe* de 2012, os respectivos conteúdos são sintetizados do seguinte modo:

- a) “A Directiva 2001/20/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 4 de Abril de 2001, especifica as disposições legislativas, regulamentares e administrativas dos Estados-Membros no que respeita à implementação de boas práticas clínicas na condução dos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano”. Esta directiva é conhecida como a Directiva sobre Ensaios Clínicos.
- b) “A directiva relativa aos ensaios clínicos foi reforçada pela Directiva da Comissão 2005/28/EC162 de 8 de Abril de 2005 que estabelece os princípios e as directrizes (*guidelines*) pormenorizadas das boas práticas clínicas no que respeita aos medicamentos para uso humano, bem como os requisitos para a autorização de fabrico ou de importação desses produtos”. Esta directiva é conhecida como a Directiva de Boas Práticas Clínicas⁵².

Ambas tinham como objectivo promover a realização de ensaios clínicos assegurando a sua qualidade e a credibilidade dos resultados⁵². Porém, foram surgindo discordâncias

que levaram a Comissão Europeia a implementar uma avaliação cujos resultados evidenciaram algumas disfunções ⁶⁵. Em consequência deste processo, foi criada em Julho de 2012 a “Proposta de Regulamento do Parlamento Europeu e do Conselho relativo aos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano”, que revogou a Directiva 2001/20/CE ^{65, 66}.

Os ensaios clínicos de medicamentos em curso ou concluídos que seguem as normas incluídas na Directiva 2001/20/CE fazem parte da base de dados europeia, a EudraCT138 ⁵⁸.

Legislação europeia e actividades no domínio das terapias avançadas

O Regulamento (CE) n.º 1394/2007 tem por objectivo enquadrar a utilização dos medicamentos de terapia avançada destinados ao mercado dos Estados-Membros e preparados industrialmente, ou em cujo fabrico intervenha um processo industrial ⁶⁷.

Legislação europeia e actividades no domínio dos medicamentos para uso pediátrico.

O Regulamento (CE) n.º 1901/2006 relativo a medicamentos para uso pediátrico, determina um conjunto de condições que garantem que a investigação é dirigida ao tratamento específico de doenças em crianças. Das principais medidas merecem referência: a criação de um comité pediátrico (PDCO), um período de autorização de exclusividade no mercado com duração de doze anos, a autorização especial de comercialização designada PUMA, que garante dez anos de protecção de dados relativos à inovação sobre a patente de produtos e um banco público de dados sobre investigações pediátricas ⁵⁸.

- A participação da indústria

O interesse da indústria farmacêutica pelos medicamentos órfãos tem aumentado nos últimos anos, o que se explica pelas acções facilitadoras que foram tomadas por parte das autoridades de saúde e pelo *lobby* das associações de doentes ⁶¹.

Apesar da determinante económica ser crucial na estratégia empresarial, ela é condicionada pelas características de cada medicamento órfão. São aspectos relevantes, entre outros, uma estratégia monopolista *versus* competitiva (um único medicamento órfão alternativamente a vários medicamentos disponíveis para a mesma doença rara) e uma indicação exclusiva *versus* alargada (um medicamento órfão é indicado para uma determinada doença rara em oposição a várias doenças raras) ⁴⁴.

Atendendo a que os encargos financeiros com medicamentos órfãos podem atingir até 5% do orçamento farmacêutico de um hospital, e que cada doente que necessita de terapia de reposição enzimática pode custar anualmente entre 150 mil a 450 mil euros, é forçoso enquadrar o factor económico nas definições das estratégias de tratamento destes doentes nos sistemas de saúde. A percepção das expectativas dos doentes com doença rara e respectivas famílias, também determinam diferenças nas opções das referidas estratégias ⁴⁴.

A indústria farmacêutica decidiu em 2010, criar um procedimento sobre a responsabilidade corporativa que assentava em três plataformas: “Ética e Transparência”, “Acesso aos medicamentos em África” e “Acesso a medicamentos na Europa, no contexto de preço e reembolso”. Na sequência desta iniciativa foi pedido aos

membros das diferentes plataformas que cooperassem em vários projectos, dois dos quais (“Mecanismo de acesso coordenado aos medicamentos órfãos” e “Facilitação de fornecimento aos países pequenos”) estavam relacionados com os medicamentos órfãos^{58, 68}. Relativamente às quotas de mercado, as empresas farmacêuticas terão em breve que optar entre um modelo exclusivista, dirigido a uma doença rara, ou um modelo mais abrangente que terá como alvo múltiplas doenças raras⁴⁴.

- A participação da comunidade científica/universitária

A participação da comunidade científica universitária poderá ser feita de diversas formas, principalmente colaborando com as pequenas empresas em áreas que acarretam a utilização de material muito dispendioso no decurso da investigação, e disponibilizando apoio científico. Como exemplo, poder-se-á referir o Centro de Investigação de Medicamento Órfão da Faculdade de Farmácia na Universidade do Minnesota que colabora através do conhecimento e apoio científico com as Pequenas e Médias Empresas no decorrer da investigação de um novo medicamento órfão⁶⁹.

- Futuro dos medicamentos órfãos

Com base nos dados colhidos desde 1983 nos EUA sobre a dinâmica dos medicamentos órfãos, foi possível estabelecer um modelo de previsão sobre a progressão do desenvolvimento desses medicamentos na Europa. Assim, há a estimativa que irão ocorrer 80 designações/ano e que a taxa de autorização de comercialização através de um procedimento centralizado será de 15%. Em consequência dos resultados obtidos o modelo antecipa que:

- a) Nos próximos dez anos irão emergir no mercado 200 novos medicamentos órfãos⁴³ e, consequentemente poder-se-á dar início à era dos genéricos nesta área⁶¹.
- b) As terapêuticas farmacológicas irão diminuir.
- c) A terapia génica irá aumentar, mas as vias de administração e as posologias serão diferentes das habituais.
- d) O tratamento com oligonucleotídeos e os produtos biotecnológicos irão aumentar de número assim como os produtos de terapia celular, apesar do aumento destes últimos ser, no cômputo geral, diminuto⁴³.

5. Doenças raras na União Europeia

O Programa de acção comunitária em matéria de doenças raras, incluindo doenças genéticas de 1999 a 2003 e o segundo Programa de acção comunitária no domínio da saúde (2008-2013), constatarem a relevância dessas doenças no espaço europeu e deram início a um conjunto de intervenções neste domínio, incluindo uma rede de partilha de informações entre os diferentes Estados-Membros sob a égide da União Europeia ⁵⁸.

Nos últimos cinco anos a Comissão Europeia publicou três documentos muito relevantes nesta área, que merecem ser destacados:

- Comunicação sobre doenças raras: Desafios Europeus
- Recomendações do Conselho Europeu relativas a uma acção europeia em matéria de doenças raras
- Projecto Europeu para o Desenvolvimento de Planos Nacionais para as Doenças Raras (EUROPLAN)

Estes documentos pelas suas qualidades e universalidade tornaram-se nos alicerces do conhecimento e metodologia de acção em matéria de doenças raras.

Comunicação sobre doenças raras: Desafios Europeus

O documento Comunicação sobre doenças raras: Desafios Europeus foi redigido em 2008 pela Comissão Europeia e teve como objectivo primário “estabelecer uma estratégia comunitária global de apoio aos Estados-Membros no sentido de garantir o reconhecimento eficaz e eficiente, prevenção, diagnóstico, tratamento, cuidados e pesquisa para as doenças raras na Europa” e como objectivo global melhorar o estado de saúde e diminuir a incapacidade ⁷⁰.

Aymé e Rodwell em 2011, no *Report on the State of the Art of Rare Disease Activities in Europe - Part II* sintetizaram as três áreas principais no domínio da comunicação: 1) melhorar o reconhecimento e a visibilidade das doenças raras, 2) apoiar as políticas em matéria de doenças raras dos Estados-Membros tendo em vista desenvolver uma estratégia global coerente e 3) desenvolver a cooperação, a coordenação e a regulamentação para as doenças raras a nível da União Europeia ⁵⁸.

Recomendações do Conselho Europeu relativas a uma acção europeia no domínio das doenças raras

O Conselho Europeu aprovou em 8 de Junho de 2009 uma proposta (2009/C 151/02) redigida sob a forma de recomendação dirigida aos Estados-Membros, relativa a sete temas-chave no domínio das doenças raras.

Em síntese, o Conselho recomenda que os Estados-Membros tomem iniciativas no sentido de:

- 1) Elaborarem planos e estratégias no domínio das doenças raras até final de 2013.
- 2) Adoptarem uma codificação comum baseada na CDI que assinala as doenças raras nos diferentes sistemas de informações de saúde nacionais e de conceberem mecanismos que permitam o inventário das doenças raras, com apoio da ORPHANET.
- 3) Promoverem investigação científica sobre as doenças raras.

- 4) Criarem Centros de Referência através duma abordagem multidisciplinar com capacidade para prestarem cuidados de saúde de qualidade, fazerem progredir e divulgar o conhecimento com base na experiência existente e participarem nas Redes Europeias de Referência para as doenças raras
- 5) Identificarem os especialistas em doenças raras a nível europeu, promoverem o investimento na formação médica em diferentes níveis e partilharem normas de orientação clínica de qualidade e intervenções sobre doenças raras e medicamentos órfãos.
- 6) Incentivarem a capacitação das associações de doentes facilitando o seu envolvimento enquanto representantes dos doentes nas decisões políticas, e apoiarem a realização de acções que facilitem o acesso à informação sobre as doenças raras.
- 7) Actuarem de acordo com a necessidade de garantir a sustentabilidade a longo prazo da prestação de cuidados aos doentes com doença rara³⁸.

As sugestões contidas no documento para a criação e estruturação dos planos e estratégias no domínio das doenças raras deveriam ser adaptadas por cada Estado-Membro de acordo com as respectivas realidades sociais, políticas e económicas⁴⁵.

De acordo com os objectivos do Conselho Europeu, a França foi o primeiro país a elaborar um plano nacional dirigido especificamente às doenças raras, a que se seguiram outros países, entre os quais Portugal⁵⁸.

No sentido de avaliar o impacto dos documentos atrás referidos, a Comissão Europeia propôs-se preparar, até fim de 2013 um relatório sobre os resultados das medidas implementadas e, posteriormente, propor as opções para as correcções necessárias de forma a garantir a melhoria da qualidade de vida dos doentes e respectivas famílias⁵⁸.

Projecto Europeu para o Desenvolvimento de Planos Nacionais para Doenças Raras (EUROPLAN)

O Projecto Europeu para o Desenvolvimento de Planos Nacionais para Doenças Raras (EUROPLAN 2008-2011, 2012-2015) é um projecto da Comissão Europeia com objectivos definidos de acordo com uma perspectiva temporal. Entre 2008-2011 o EUROPLAN considerou prioritário criar ferramentas que ajudassem a desenvolver os planos e/ou estratégias dos Estados-Membros sobre as doenças raras. Para o triénio 2012-2015, o EUROPLAN irá divulgar os dados obtidos relativos a cada país e propor intervenções para unificar os vários planos nacionais de acordo com uma estratégia comum europeia. Na sequência desta iniciativa serão provavelmente propostos, pelo EUROPLAN, indicadores com o objectivo de serem aplicados nos países intervenientes³⁴.

Em síntese, o EUROPLAN vai procurar operacionalizar a estratégia da União Europeia descrita nos documentos anteriormente referidos preservando a individualidade das decisões de cada Estado-Membro na perspectiva de uma acção europeia comum³⁴.

O Centro Nacional para as Doenças Raras do *Istituto Superiore di Sanità*, na Itália, liderou o projecto que reuniu 57 associados e parceiros de 34 países, nos quais se incluiu a EURORDIS. A presença de um tão vasto grupo de intervenientes, médicos, cientistas, autoridades de saúde e grupos de doentes, facilitou a integração das várias vertentes do tema em estudo^{34, 52}.

Foram considerados dois grupos de parcerias no EUROPLAN para os triénios de 2008-2011 e 2012-2015 com o estatuto de associados e/ou colaboradores. Portugal participou como colaborador, através do Serviço de Genética Médica do Hospital Dona Estefânia em ambos os triénios.

Enquanto as Recomendações do Conselho Europeu relativas a uma acção europeia em matéria de doenças raras apontavam os caminhos para o desenvolvimento de políticas de saúde por parte dos Estados-Membros, o EUROPLAN estruturou essas sugestões criando um conjunto de indicações que simplificavam a implementação e supervisão das respectivas estratégias nacionais. As indicações estão concentradas em 7 áreas de intervenção: Área 1: Planos ou estratégias no domínio das doenças raras; Área 2: Definição, codificação e inventariação das doenças raras; Área 3: Investigação sobre doenças raras; Área 4: Centros de Referência e redes europeias de referência para doenças raras; Área 5: Recolha de especialização em doenças raras a nível europeu; Área 6: Capacitação das associações de paciente; Área 7: Sustentabilidade ⁴⁵.

O resultado das actividades do EUROPLAN relativas ao primeiro triénio foi apresentado no documento: “Recomendação para o Desenvolvimento dos Planos Nacionais para as Doenças Raras. Guia de Orientação” ⁴⁵.

Actividades da Comissão Europeia relacionadas com doenças raras na área de saúde pública

- Grupo de Trabalho das doenças raras (RDTF)

O Grupo de Trabalho das doenças raras (*Rare Diseases Task Force* - RDTF) foi criado pela Comissão Europeia através de Decisão 2004/192/EC de 25 de Fevereiro de 2004, com o objectivo de ajudar o Directório de Saúde Pública da Comissão Europeia na coordenação da área clínica das doenças raras na Europa ⁵⁸. No sentido de cumprir o objectivo proposto o RDTF criou três subgrupos de trabalho:

- O grupo sobre Normas de Cuidados (2005) dedicou a sua atenção ao estudo dos Centros e Redes Europeias de Referência, testes genéticos, rastreio genético e medicamentos órfãos. As conclusões do trabalho realizado constam dos relatórios: Visão geral dos Centros de Referência de Doenças Raras na UE (2005), Avaliação das Doenças Raras tratáveis e a proporção de doentes elegíveis para tratamento (2007) e Avaliação do Valor Europeu Adicionado das redes europeias de referência (2008).
- O grupo para a revisão da codificação e classificação das doenças raras que trabalhou em colaboração com a Organização Mundial de Saúde, contribuiu com propostas para a revisão da actual Classificação Internacional de Doenças (CID-10) tendo em vista a aprovação em 2015 da nova CID-11.
- O grupo sobre Indicadores de Saúde Pública (PHI), estudou um conjunto de doenças raras, que poderão vir a funcionar com paradigma epidemiológico e definiu as condições para que estas doenças possam ser reconhecidas nos certificados de óbito. O objectivo é que possam ser incluídas na investigação sobre a possibilidade da utilização de dados de mortalidade de doenças raras como indicadores de Saúde Pública. Os resultados dos trabalhos foram publicados em dois relatórios: Indicadores de Saúde para as doenças raras:

Estado da Arte e Futuras Direcções (2008) e Registos de doentes no domínio das doenças raras: visão geral das questões que envolvem a criação, gestão, e financiamento de registos académicos (2009). Este documento foi actualizado em Junho de 2011⁵⁸.

- Comité de Peritos da União Europeia sobre Doenças Raras (EUCERD)

Em 2009, o RDTF foi substituído pelo Comité de Peritos da União Europeia sobre Doenças Raras (*European Union Committee of Experts on Rare Diseases - EUCERD*)⁵⁸ que foi criado formalmente através da Decisão da Comissão Europeia 2009/872/EC⁷¹. Esta Comissão é constituída por 51 membros e, dentro das suas funções distinguem-se a assistência à Comissão Europeia no seguimento das medidas tomadas no âmbito comunitário e/ou por cada Estado-Membro, a cooperação internacional e a elaboração de orientações e propostas de novas estratégias na área das doenças raras⁵⁸.

- Acções Conjuntas

As actividades partilhadas entre a União Europeia e um ou mais Estados-Membros ou com as autoridades representativas dos países participantes no Programa de Saúde, são designadas Acções Conjuntas. Pela importância e repercussão no domínio das doenças raras foram criadas Acções Conjuntas para apoiar o secretariado científico da RDTF/EUCERD, a revisão da Classificação Internacional de Doenças no domínio das doenças raras (2009-2011), a base de dados ORPHANET (2011-2013), a Rede Europeia de Vigilância em Anomalias Congénitas (EUROCAT, 2010-2013)⁵⁸ e o EUCERD⁵².

Acção Conjunta de apoio ao secretariado científico da RDTF/EUCERD e a revisão da Classificação Internacional de Doenças no domínio das doenças raras

Esta acção que decorreu entre 2009 e 2011, foi dirigida à concretização de auxílio técnico em áreas específicas como o registo anual de dados e indicadores de doenças raras, a divulgação de informação pertinente como os incentivos nacionais e europeu, a articulação entre a União Europeia e os diferentes parceiros e a prestação de apoio científico à RDTF. A cooperação para a revisão da CID-10 no domínio das doenças raras procurou atribuir códigos a todas as doenças raras com o objectivo de compatibilizar os outros sistemas de classificação de que são exemplos o MedDRA, o SNOMED-CT e a futura adopção da CID-11⁵⁸.

ORPHANET

A ORPHANET é o portal de referência de informação científica, profissional e pública sobre doenças raras e medicamentos órfãos. É provavelmente a mais importante base de dados sobre doenças raras no mundo. Foi criada por iniciativa da Missão de medicamentos órfãos liderados por Annie Wolf. Na época, as particularidades das doenças raras não eram ainda compreendidos por muitos profissionais e pelo público⁷². Foi desenvolvida em 1997 pelo Ministério Francês da Saúde, através da Direcção-Geral da Saúde (DGS) (*Direction Générale de la Santé*) e do Instituto Nacional de Saúde e Investigação Médica INSERM (*Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale*)⁵⁸. A partir de 2001, a ORPHANET tornou-se um projecto europeu, co-financiado pela DG Sanco e DG Investigação da Comissão Europeia e dirigido a diferentes tipos de público^{72, 37}.

O seu principal objectivo é sintetizar de forma útil a informação existente e cooperar para o desenvolvimento da investigação sobre doenças raras tendo em vista melhorar a qualidade do diagnóstico, do tratamento e da prestação de cuidados aos doentes ⁷². De notar que na ORPHANET estão também inseridas patologias que não cumprem o critério de prevalência da definição europeia de doença rara, mas cujos doentes enfrentam as mesmas dificuldades e têm necessidades semelhantes.

A ORPHANET disponibiliza uma variedade de serviços através do acesso gratuito, dos quais merecem referência:

a) Inventário de doenças, que utiliza uma ou mais classificações e nomenclaturas internacionais ⁷³. A base de dados de doenças e genes, em 2012, continha informação sobre:

- 1) 8945 doenças ou grupos de doenças e respectivos sinónimos dos quais: 3557 com sumários em inglês, 2950 com sumários em francês, 2950 com sumários em italiano, 2785 com sumários em alemão, 2642 com sumários em espanhol e 480 com sumários em português;
- 2) 5749 doenças indexadas com a CID-10; 4006 doenças indexadas com o OMIM, 2200 doenças indexadas com o UMLS, 961 doenças indexadas com o MedRA, 1689 doenças indexadas com o SNOMED CT, 1759 doenças indexadas com o MeSH e 2300 doenças indexadas com o PubMed;
- 3) 4251 doenças indexadas com dados de prevalência, 4161 doenças indexadas com a idade de início, 4177 doenças indexadas com o modo de hereditariedade;
- 4) 2876 genes associados a 2904 doenças incluindo 2798 genes relacionados com o UniProt KB, 2841 genes relacionados com OMIM, 2827 genes relacionados com Genatlas e 2876 genes relacionados com HGNC;
- 5) 4969 ligações (*links*) externas para 2910 doenças;
- 6) 2705 doenças indexadas com sinais clínicos ⁷⁴.

b) Inventário de medicamentos órfãos que identifica a etapa do processo de desenvolvimento em que se encontra desde a designação órfã da EMA à autorização de comercialização europeia ⁷³.

c) Directório de serviços que permite obter informações relativas aos vários países que participam na ORPHANET, em relação à clínica (ex: consultas e laboratórios de referência), à investigação (ex: ensaios clínicos em curso) e à comunidade (ex: associações de doentes) das doenças raras ⁷³.

d) Enciclopédia sobre doenças raras que utiliza habitualmente as línguas inglesa e francesa ⁵⁸.

e) Boletim quinzenal, *OrphaNews*, que divulga informação importante de carácter político e científico no domínio das doenças raras e medicamentos órfãos ⁵⁸.

f) Relatórios denominados genericamente *ORPHANET Report Series* que divulgam temas variados desde informação epidemiológica sobre as doenças e medicamentos órfãos, inventários de projectos de investigação e redes de referência financiadas pela União Europeia ⁵⁸.

Rede Europeia de Vigilância em Anomalias Congénitas (EUROCAT)

A Rede Europeia de Vigilância em Anomalias Congénitas (EUROCAT) (*European Concerted Action on Congenital Anomalies and Twins*), tem base populacional e realiza a vigilância epidemiológica das anomalias congénitas. Criada em 1979 sob a égide do

do XII Directório Geral da Comunidade Europeia tem funcionado de forma ímpar na recolha de informação sobre mais de 1,5 milhões de nascimentos por ano na Europa, e na análise dos dados obtidos a partir de “43 registos de alta qualidade por recorrerem a múltiplas fontes incluindo dados sobre as interrupções de gravidez em 20 países” fazendo assim “uma cobertura de 29% dos nascimentos da população europeia”⁵⁸.

Entre 1979 e 2011 a EUROCAT teve várias fontes de financiamento porém, a partir de Abril desse ano passou a ser financiada por uma Acção Conjunta entre a Comissão Europeia e os Estados-Membros⁵⁸.

Aymé e Rodwell, no relatório *State of the Art of Rare Disease Activities in Europe - Part II* de 2011, enumeram os principais objectivos do projecto: “fornecer informações epidemiológicas essenciais sobre anomalias congénitas na Europa; facilitar o alerta precoce de novos riscos teratogénicos; avaliar a eficácia da prevenção primária; avaliar o impacto da evolução dos rastreios pré-natal; agir como um centro de informação e de recursos para a população, profissionais de saúde e gestores sobre *clusters* ou exposições ou factores de risco, fornecer uma rede de colaboração e infra-estruturas para a investigação relacionada com as causas e a prevenção das anomalias congénitas e o tratamento e prestação de cuidados às crianças afectadas e agir como um catalisador para a criação de registos em toda a Europa com a colheita de dados padronizados comparáveis”⁵⁸.

Se inicialmente a identificação da exposição teratogénica foi considerada uma das principais justificações para o registo de anomalias congénitas, ao longo do tempo a informação também passou a ser utilizada para estudos de epidemiologia genética e a investigação da interacção entre factores genéticos e ambientais como causa de anomalias congénitas. Por outro lado, o registo de anomalias congénitas contribui para o planeamento e avaliação dos serviços de saúde, através dos dados epidemiológicos que permitem obter e dar informações sobre as actividades dos serviços a nível nacional ou regional, de que são exemplo as abordagens do rastreio pré-natal⁷⁵.

Em 2009 foram propostos 5 indicadores principais para a avaliação das anomalias congénitas: a) carga de mortalidade com impacto na mortalidade perinatal, b) diagnóstico pré-natal e interrupção da gravidez por anomalia fetal (prevalência), c) idade materna e rastreio pré-natal, d) cirurgia pediátrica, e) prevenção primária através do ácido fólico sendo medida a prevalência total de defeitos do tubo neural por 1000 nascimentos. Para todos os indicadores as comparações entre países são possíveis⁵.

Acção Conjunta EUCERD: Trabalhar para as doenças raras

Em Março de 2012 teve início uma Acção Conjunta com a duração de três anos, entre a Comissão Europeia e os Estados Membros da UE para apoiar o EUCERD. Esta acção está direccionada para o estudo, reflexão e avaliação dos progressos verificados nas áreas relativas às doenças raras consideradas prioritárias, incluindo os planos e estratégias nacionais, a classificação, os serviços sociais especializados, a qualidade de cuidados e a integração de iniciativas europeias. A produção do boletim *OrphaNews Europa* e do relatório anual sobre o Estado da Arte de Atividades sobre Doenças Raras na Europa (*EUCERD Report on the State of the Art of Rare Disease Activities in Europe*) têm beneficiado igualmente do apoio da Acção Conjunta⁵².

- Relatório Euro-barómetro sobre doenças raras

O Relatório Euro-barómetro sobre doenças raras (*Eurobarometer European Awareness of Rare Diseases Report*) resultou de uma solicitação da Comissão Europeia, em 2011 e foi coordenada pela Direcção-Geral da Saúde e dos Consumidores e pela Direcção-Geral da Comunicação ⁷⁶. Pretendia estimar a sensibilização do público europeu para os temas relacionados com as doenças raras, bem como o apoio existente para as medidas implementadas a nível europeu, através da utilização de um questionário, que em 2010 foi aplicado a 26574 cidadãos dos 27 Estados-Membros ⁷⁷.

Os resultados obtidos mostraram que “... a) os europeus têm um bom conhecimento genérico sobre as doenças raras, mas o conhecimento detalhado permanece baixo; b) o público expressou um forte apoio, a nível nacional e europeu para as iniciativas políticas ligadas às doenças raras; c) os europeus vêem as ações de afectação de recursos para promover a investigação, garantir o acesso aos cuidados e melhorar a sensibilização como altamente justificadas” ⁷⁶.

Futuros programas de acção comunitária e as doenças raras

Em 2012 foi proposta a Regulamentação do Parlamento Europeu e do Conselho que instituiu um programa denominado Crescimento para a Saúde como projecto de acção da União Europeia no domínio da saúde para o período 2014-2020. Este programa centra-se em quatro objectivos específicos principais: a) contribuir para a criação de sistemas de saúde inovadores e sustentáveis b) aumentar o acesso a cuidados de saúde de melhor qualidade e mais seguros para todos os cidadãos c) promover a saúde e prevenir a doença, abordando os principais factores de risco das doenças comuns, como são os casos do tabagismo, do alcoolismo, da obesidade e da SIDA d) proteger as pessoas de ameaças de saúde transfronteiriças. As doenças raras são contempladas no segundo objectivo ⁷⁸.

6. Centros e Redes Europeias de Referência

Declaração de princípios comuns sobre os centros de referência e redes europeias de referência para as doenças raras

A Declaração de princípios comuns sobre os centros de referência e redes europeias de referência para as doenças raras foi elaborada em 2008 por 120 representantes de associações de doentes de 26 países e divulgada em 2009 ao público no Dia das Doenças Raras. Este documento resultou do trabalho de várias iniciativas anteriores, de que se destaca o programa EurordisCare 3 que sintetizou, na perspectiva dos doentes, as condições e os objectivos dos centros e redes europeias de referência para doenças raras

³⁵.

Centros de Referência

- Objectivos e âmbito dos Centros de Referência no domínio das doenças raras nos Estados-Membros

O principal objectivo de um Centro de Referência é assegurar cuidados especializados a doentes que, devido à complexidade da patologia que os afecta, necessitam de uma atenção particular no diagnóstico, tratamento e seguimento através duma abordagem multidisciplinar e integrada, de qualidade ⁷⁹.

- Caracterização dos Centros de Referência para as doenças raras

Para que uma estrutura de saúde possa ser considerada Centro de Referência para doenças raras, deverá cumprir vários critérios dos quais merecem destaque:

a) Critérios clínicos: ter aptidão para diagnosticar, tratar e assegurar o acompanhamento de saúde durante o ciclo de vida dos doentes; ter uma abordagem multidisciplinar; dispor de tecnologias da informação adequadas, por exemplo de telemedicina, capazes de assegurar o acesso à distância a competências específicas; ser reconhecido pelos seus pares em termos de diferenciação científica e clínica; ser reconhecido como referência no próprio país e, eventualmente noutros países ^{79, 38}.

b) Critérios de investigação: ter capacidade para promover investigação e contribuir para um melhor conhecimento da patologia específica e, quando possível, participar em ensaios clínicos; contribuir para a vigilância epidemiológica através da criação/colaboração em registos de dados para fins de investigação e/ou de Saúde Pública ^{52,79}.

c) Critérios de qualidade: reunir competência para preencher os requisitos dos manuais de qualidade nacionais e/ou europeus relativamente aos serviços prestados ⁵²; ter capacidade de promover a elaboração de indicadores de qualidade, incluindo a satisfação dos doentes ⁷⁹.

d) Critérios gerais: fazer parte da lista nacional dos Centros de Referência, incluído no ORPHANET ⁷⁹, ter idoneidade inequívoca, reconhecida pelas autoridades, doentes e prestadores de cuidados de saúde ²⁰ e estar localizado em hospitais/centros hospitalares

³⁵.

- Percepção dos doentes com doença rara

Em 2009, Kole e Faurisson no livro *The Voice of 12 000 Patients: Experiences and Expectations of Rare Disease Patients on Diagnosis and Care in Europe*, sintetizaram a percepção dos doentes com doença rara sobre os Centros e Redes Europeias de Referência referindo que os entrevistados enfatizaram:

“- A importância da qualidade dos serviços que são esperados num Centro de Referência em vez de quantidade de serviços disponíveis. Tendo em conta estas prioridades, sugere-se que os Centros de Referência não se devem concentrar numa doença particular, mas sim sobre os doentes com essa doença. Esta não é tanto uma questão de mudar o enfoque mas sim o estado de espírito em que foi concebida.

- Ao considerar o paciente como um todo, não apenas a sua doença, a necessidade de integração dos serviços sociais e serviços médicos numa única instalação torna-se óbvia.

- A importância de melhorar a maneira pela qual a terapêutica e os cuidados existentes foram fornecidos através de uma melhor coordenação e comunicação entre os profissionais dos Centros de Referência, com profissionais de outros Centros de Referência e profissionais locais (clínicos gerais, assistentes sociais e cuidadores).

- Nem todos os doentes com doença rara têm os sistemas de apoio necessários para aderir correctamente ao tratamento e podem, com razão, necessitar de apoio social para ter resposta a essas necessidades. É especialmente por este motivo que os serviços sociais devem estar acessíveis nas instalações dos serviços médicos”³⁵.

- Centros de Referência para as doenças raras e Estados-Membros

Em 2012, os Centros de Referência para doenças raras existentes na União Europeia são ainda em número reduzido e têm âmbito de acção, população-alvo e fontes de financiamento diversos⁴⁵.

De acordo com as Recomendações do Conselho Europeu (2009/C 151/02) sobre os Centros e Redes Europeias de Referência foi solicitado aos Estados-Membros a identificação dos Centros de Referência creditados no seu território até finais de 2013 e que fossem tomadas medidas para apoiar a criação desses centros³⁸.

O guia com recomendações sobre “Critérios de Qualidade para os Centros de Referência no domínio das Doenças Raras nos Estados-Membros” publicado pela EUCERD em 2011, especifica as condições para a aquisição e manutenção do título de Centros de Referência para as doenças raras. Destas, merecem referência os pontos 34,35,36 e 38:

“34. Os Estados-Membros estabelecem um procedimento para definir e aprovar critérios de designação, bem como um processo transparente de designação e avaliação.

35. Os critérios de designação definidos pelos Estados-Membros são adaptados às características da doença ou grupo de doenças cobertos pelos Centros de Referência.

36. Os Centros de Referência podem não cumprir alguns dos critérios de designação definidos pelo Estados-Membros, desde que o não cumprimento desses critérios não afecte a qualidade dos cuidados e que os Centros de Referência disponham de uma estratégia para atingir os critérios de designação num prazo definido.

38. A designação de Centro de Referência é válida por um período definido”⁷⁹.

A supervisão dos Centros de Referências em cada país passa pelas respectivas autoridades nacionais⁵⁸ e o modelo de financiamento deve prever a sustentabilidade a longo prazo⁴⁵.

- Centros de Referência para as doenças raras e União Europeia

O objectivo último da União Europeia e Estados-Membros é assegurar o acesso aos Centros de Referência para doenças raras a todos os cidadãos europeus que necessitem de cuidados especializados. Nesse sentido, propõem-se dar a conhecer os requisitos nacionais e internacionais adequados, facilitar o intercâmbio transfronteiriço de doentes ou de amostras biológicas e certificar, quando necessário, a deslocação para fins de diagnóstico e/ou de prestação de cuidados por profissionais especializados ⁷⁹. O Jornal Oficial da União Europeia (2009/C 151/02) refere que "...a cooperação e a partilha de conhecimento entre centros de especialização revelaram-se um modo muito eficiente de abordar as doenças raras na Europa" ³⁸.

Redes Europeias de Referência para as doenças raras (RER)

Os Centros de Referência são considerados elementos essenciais das Redes Europeias de Referência para as Doenças Raras (RER), que para serem implementados necessitam do estabelecimento de intercâmbios transeuropeus ^{79,45}. As condições dessa concretização, estão previstas no artigo 12.º: da Directiva 2011/24/UE do Parlamento Europeu e do Conselho de 9 de Março de 2011 relativa ao exercício dos direitos dos doentes em matéria de cuidados de saúde transfronteiriços que sublinha o apoio da Comissão aos Estados-Membros "na criação de redes europeias de referência entre os prestadores de cuidados de saúde e os centros de especialização nos Estados-Membros, em particular no domínio das doenças raras" ⁸⁰.

Por sua vez, o artigo 13.º (doenças raras) da mesma Directiva chama a atenção dos prestadores de cuidados de saúde para as medidas já providenciadas (ORPHANET e RER) na União Europeia para facilitar a mobilidade intra-europeia e usufruir dos recursos internacionais em benefício dos doentes (Regulamento (CE) n.º 883/2004) ⁸⁰.

Entre 1999 e 2013 foram implementadas várias redes-piloto de referência para doenças raras, de entre as quais se destacam a Rede Europeia de Centros de Competência para Dismorfologia (Dyscerne), a Rede de Centros de Referência para Fibrose Cística (ECORN-CF); a Rede Europeia para Doenças Neurológicas Raras Pediátricas (NEUROPED) e a Divulgação e Implementação dos Padrões de Cuidados no Projecto sobre a Distrofia Muscular de (CARE-NMD) ⁵⁸.

7. Testes laboratoriais e programas de rastreio neonatal na União Europeia

Testes laboratoriais e doenças raras na União Europeia

Na sequência dos resultados do projecto Genoma Humano, que permitiu avanços científicos significativos na área da genética, foram identificados centenas de novos genes que estão implicados na etiologia de várias doenças genéticas. Foram igualmente desenvolvidos testes genéticos que permitiram o diagnóstico destas doenças.

O banco de dados da ORPHANET que foi criado em 1997 identifica os testes genéticos que estão disponíveis para as doenças raras, quais os laboratórios que cumprem os critérios de qualidade e os países onde são realizados. Em 2011, existiam 1056 laboratórios com capacidade de efectuar testes para 1811 genes mas a sua distribuição era muito diferente nos vários países da União Europeia. Apenas os testes para a fibrose quística eram assegurados por todos os países. Em 641 doenças raras (30% das que tinham disponível o estudo do gene) o teste genético realizava-se apenas num país, e para 1931 a confirmação laboratorial era efectuada em pelo menos 9 países da União Europeia ⁴⁰.

O aumento do número de testes genéticos tornou inviável para qualquer laboratório ter capacidade de resposta para todas as solicitações pelo que é expectável que o fluxo transfronteiriço de amostras biológicas vá aumentar nos próximos anos. Esta realidade irá condicionar por parte dos países envolvidos medidas de padronização em termos de aconselhamento genético e dos mecanismos de certificação da qualidade laboratorial ⁴⁵.

Programas de Rastreio Neonatal na União Europeia

Os programas de rastreio neonatal não estão uniformizados entre os vários países da União Europeia e nalguns casos (nomeadamente no Reino Unido ⁸¹) também existem diferenças dentro de cada país ⁴⁵.

De entre os vários planos existentes poder-se-á citar os programas de rastreio neonatal da França e da Suécia:

- O programa francês em vigor até 2010, cobria o diagnóstico de cinco doenças: fibrose cística, fenilcetonúria, hiperplasia congénita da suprarrenal, hipotireoidismo congénito e anemia falciforme (esta última apenas dirigida aos recém-nascidos com risco de desenvolver a doença). A partir dessa data, através do recurso à espectrometria de massa, passou a incluir outras análises associadas aos erros inatos do metabolismo ⁸¹.
- O programa sueco abrangia inicialmente o estudo da fenilcetonúria, do hipotireoidismo, da hiperplasia congénita da suprarrenal, da deficiência de biotinidase e da galactosemia, mas depois de 2009 o programa passou a englobar 24 doenças ⁸¹.

A maior parte das doenças rastreadas são doenças raras com possibilidade de terapêutica eficaz se o diagnóstico for precoce (o exemplo paradigma é a fenilcetonúria). As técnicas de espectrometria de massa tiveram um impacto positivo porque permitiram alargar a capacidade de diagnóstico de novas doenças ⁴⁵.

Portugal tem uma das políticas de rastreio neonatal mais antigas e avançadas da União Europeia. O rastreio neonatal abrange 25 doenças e é gerido pelo Instituto Nacional de Saúde (Porto) ⁸¹ e adiante será descrito com maior detalhe.

Uma lista oficial de políticas de rastreio está disponível em: <http://www.screening.nhs.uk/policydb.php> ⁸¹.

8. Investigação, infraestruturas de investigação e formação

Investigação

A investigação em doenças raras é uma realidade multifacetada. Por um lado o EUROPLAN considera que através da investigação básica e clínica é possível aumentar o conhecimento sobre as doenças raras. Porém, essa investigação ainda que abrangendo todos os países da União Europeia é relativamente escassa face à magnitude do problema. Esta diferença poderá ser explicada, entre outros aspectos, pelo elevado número e diversidade de doenças raras, a falta de modelos experimentais, a heterogeneidade fenotípica, as dificuldades de codificação das doenças raras (CID-10) e o número reduzido de doentes identificados para cada uma das diferentes doenças ^{42,45}.

Esta não é uma área apelativa para a indústria farmacêutica, dada a complexidade e a dimensão dos recursos necessários para o desenvolvimento de medicamentos e realização de ensaios clínicos designadamente pela necessidade de colaboração internacional com o objectivo de obter um número suficiente de doentes ⁴⁵.

Por outro lado, Aymé e Hivert em 2011, valorizaram a importância da investigação e o contributo singular que as doenças raras deram para o projecto do Genoma Humano. Elas são consideradas entidades privilegiadas para o desenvolvimento do conhecimento sobre a etiologia das doenças genéticas e também sobre os mecanismos patológicos das doenças comuns de natureza multifactorial ⁴².

A União Europeia considerou as doenças raras como uma das áreas prioritárias de desenvolvimento nos sexto e sétimo programas-quadros comunitários de investigação e desenvolvimento (2007-2013), tendo sido propostas a nível regional, nacional e comunitário, várias medidas para a identificação, coordenação, cooperação e sustentabilidade nesta matéria ³⁸.

Nos EUA, a Lei das Doenças Raras de 2002 estabeleceu a autorização legal para a criação do Instituto de Investigação sobre Doenças Raras (*Office of Rare Diseases Research* - ORDR) como uma entidade federal capaz de coordenar a formação e a investigação pretendendo-se promover novas descobertas no diagnóstico, prevenção e tratamento ⁸². Em 2003 foi criada uma rede de consórcios de investigação denominada Rede de Investigação Clínica sobre Doenças Raras (*Rare Diseases Clinical Research Network* - RDCRN), financiada pelo Instituto Nacional de Saúde (*National Institutes of Health* - NIH) e pelo ORDR e em 2011 o ORDR foi integrado no Centro Nacional de Promoção da Ciência Translacional (*National Center for Advancing Translational Sciences* - NCATS) ⁸³.

As Recomendações do Conselho Europeu aprovadas em 8 de Junho de 2009 referem que “o desenvolvimento das infra-estruturas necessárias à investigação em doenças raras poderá ser conseguido através de projectos de médio e longo prazo que exijam financiamentos sustentados plurianuais e que (...) as estratégias nacionais poderão ter maior sustentabilidade e coerência se integradas nos programas estratégicos de desenvolvimento” ³⁸.

Actividades da União Europeia sobre investigação e infraestruturas de investigação das doenças raras

- Projeto Plataforma das Doenças Raras

O projeto *RareDiseasePlatform*, que decorreu entre 2008 e 2011, foi financiado pelo 7º Programa-Quadro da União Europeia com o objectivo de facilitar oportunidades de colaboração entre equipas multinacionais na perspectiva de se estruturarem propostas de investigação no domínio das doenças raras. Com base nos dados colhidos foi criado um inventário de projetos de investigação com financiamento público no âmbito das doenças raras e dos medicamentos órfãos, acessíveis através do ORPHANET. Em 2011, estavam já identificados, nos 27 Estados-Membros da União Europeia, 4212 projectos de investigação relativos a 2131 doenças raras diferentes, 1459 ensaios clínicos relativos a 409 doenças raras e 514 registos ⁴².

- Consórcio Internacional de Investigação para as Doenças Raras (IRDiRC)

O Consórcio Internacional de Investigação para as Doenças Raras (IRDiRC) foi iniciado em 2011 com o objectivo de promover a colaboração internacional na investigação das doenças raras. Pretende conseguir, até 2020, 200 novas terapias e desenvolver meios de diagnóstico para a maioria destas doenças. Para atingir este objectivo, o IRDiRC quer simplificar os procedimentos éticos e reguladores existentes e a harmonizar as políticas relacionadas com a investigação ⁴⁰. O financiamento foi assegurado pela União Europeia e por agências da Austrália, Canadá, Itália, França, Alemanha, Holanda, Espanha, Reino Unido, e Estados Unidos ^{40, 84}. Em 2013 a União Europeia fez a concessão de um novo financiamento de 144 milhões de euros a 26 projetos de investigação, muitos dos quais irão contribuir para os trabalhos do IRDiRC, relativos a doenças raras cardiovasculares, metabólicas e imunológicas ⁸⁵.

Formação

A formação dos profissionais de saúde para prestarem cuidados de saúde, de acordo com as “boas práticas clínicas”, que permitam melhorar a qualidade de vida dos doentes é considerada uma prioridade. A formação e a aquisição de conhecimentos e competências sobre doenças raras devem realizar-se a todos os níveis, desde a formação pré-graduada à contínua ao longo do ciclo da vida profissional. Todos os profissionais de saúde devem conhecer as doenças raras, especialmente as mais frequentes na sua área de acção e ter as ferramentas metodológicas necessárias para procurar informação especializada quando necessário ⁴⁵.

9. Registos de doença

Entre as especificidades das doenças raras que têm influência nos registos importa referir que algumas são difíceis de definir ou diagnosticar, especialmente, quando existem fenótipos intermediários e/ou evolutivos ao longo de um período de latência antes de se manifestarem os sintomas e sinais mais específicos que podem levar ao diagnóstico⁵⁷. Nesses casos, por vezes, apenas as formas mais graves da doença podem estar representadas no registo⁵, o que vai limitar a sua qualidade e veracidade.

Outra particularidade inerente ao registo das doenças raras relaciona-se com o facto de ser necessária uma extensa cobertura geográfica e um grande intercâmbio de dados devido ao escasso número de doentes⁸⁶.

O registo dos doentes com doença rara é fundamental para o conhecimento e identificação dessas patologias. Nesse contexto, como referido anteriormente, foi elaborado pela *Rare Diseases Task Force* (RDTF) um documento denominado: Registos de doentes no domínio das doenças raras: Visão geral das questões que envolvem a criação, gestão e financiamento de registos académicos^{86, 5}. Alguns dos aspectos mais relevantes serão adiante explorados em complemento com outras fontes.

Metodologia

Os registos de doentes e as bases de dados são considerados instrumentos fundamentais para promover a investigação clínica em doenças raras, para melhorar a qualidade da prestação de cuidados e para o planeamento de saúde⁸⁷. São, muitas vezes, a única fonte de informação científica/clínica e epidemiológica⁴⁵. Os registos específicos são úteis para elaborar indicadores de saúde e de resultado⁵, facilitar a identificação de doentes para ensaios clínicos e avaliar a eficácia do tratamento e os seus efeitos secundários⁸⁷. Os registos têm maior relevância quando se referem a doenças com boas perspectivas de intervenção, prevenção ou tratamento⁸⁶.

A União Europeia, no documento Comunicação sobre doenças raras: Desafios Europeus refere que: "Os esforços de colaboração para estabelecer e manter a colheita de dados devem ser apoiados, desde que esses recursos sejam acessíveis através de regras acordadas"⁸⁶. O Conselho Europeu recomendou que os Estados-Membros dessem apoio individualmente ou a nível comunitário, para a criação de redes de informação, de registos e de bases de dados sobre doenças raras, para fins epidemiológicos³⁸.

Em muitas instituições não foram ainda estabelecidas e desenvolvidas políticas escritas sobre os bancos de dados, e o mesmo acontece no ordenamento jurídico de muitos países europeus. Não estão disponíveis normas de orientação clínica relativas às melhores práticas para a troca e partilha de dados e a noção de retorno de benefícios para os intervenientes na investigação ainda não foi devidamente trabalhada a nível europeu⁸⁶.

A experiência e os conhecimentos obtidos a partir dos registos que foram anteriormente desenvolvidos em sectores como o cancro, as malformações congénitas e as doenças cardiovasculares contribuíram para a elaboração de diretrizes para o registo de doenças raras⁸⁶.

Definição de registo de doentes

Para a OMS um registo de doentes é "um arquivo de documentos contendo informações sobre pessoas individuais, recolhidas de forma sistemática e abrangente, de forma a servir a um propósito pré-determinado, científico, clínico ou político". Um registo não é definido apenas em relação à quantidade de dados que contém mas também pela continuidade e sustentabilidade que o projecto tem ao longo dos anos ⁸⁶.

Para o Comité Nacional de Estatísticas Vitais e de Saúde (*US National Committee on Vital and Health Statistic* - NCVHS), órgão consultivo com o Departamento dos EUA de Saúde e Serviços Humanos, um registo de doentes é "um sistema organizado para a recolha, armazenamento, recuperação, análise e difusão de informações sobre pessoas individuais que têm ou uma doença em particular, ou uma condição(s) que predispõe (m) à ocorrência de um evento relacionado com a saúde ou tem exposição anterior a substâncias (ou circunstâncias) conhecidas ou suspeitas de causar efeitos adversos à saúde" ⁸⁶.

De uma forma genérica poder-se-á considerar que qualquer conjunto de dados é uma base de dados. Porém, esta designação aplica-se hoje essencialmente às bases de dados informáticas ⁸⁸.

A criação de um banco de dados implica a presença de aptidão económica e de recursos humanos para manutenção adequada e capacidade para manter o intercâmbio de dados com as instituições envolvidas, assim como de normas de qualidade e mecanismos para monitorizar de forma periódica a qualidade das bases de dados ⁸⁶.

Os registos podem ser definidos tendo em conta o objectivo a que se destinam, distinguindo os que têm uma base populacional com uma população geograficamente delimitada, e os que se reportam a centros clínicos sem essas características. Podem também classificar-se em "exaustivos" quando pretendem abranger todos os casos, e em "não exaustivos" que são as bases de dados que incluem doentes para investigação clínica sem terem de obrigatoriamente abarcar a totalidade dos casos ⁸⁶.

A lei N°12/2005, de 26 Janeiro de 2005, define um banco de dados genético como qualquer registo, em suporte informático ou não, que contenha informação genética sobre pessoas ou famílias. Se um banco de dados ou um registo genético incluir informações familiares, deve ser gerido por um médico geneticista ⁸¹.

Objectivos dos registos de doentes com doença rara

Entre os vários objectivos dos registos considerados pela RDTF merecem referência particular os seguintes:

- Monitorização da prevalência e da incidência: apesar de serem indicadores epidemiológicos relevantes de doenças raras, por vezes, considerando a raridade de algumas patologias, não são possíveis de avaliar de forma adequada em populações especiais.
- Conhecimento da história natural: os registos podem facilitar a conhecimento da história natural de algumas doenças raras, o que pode ter implicações na vigilância e na prestação de cuidados de saúde.

- Avaliação da eficácia clínica: os registos também têm utilidade para se avaliar a eficácia clínica e o custo-eficácia de novos medicamentos ou intervenções de saúde na prática clínica.
- Medição da qualidade dos cuidados: a informação dos registos pode ser utilizada para medir a qualidade dos cuidados de saúde que são prestados, por exemplo pela comparação dos dados com padrões considerados ideais. O Instituto de Medicina (IOM) define qualidade dos cuidados como "o grau em que os serviços de saúde para indivíduos e populações aumentam a probabilidade de resultados de saúde desejados e são consistentes com o conhecimento profissional actual". Esta perspectiva parece ter uma aplicação importante nas doenças raras.
- Investigação da etiologia das doenças: os dados dos registos podem dar informações importantes sobre o conhecimento da etiologia das doenças raras ⁸⁶.

Aspectos essenciais no planeamento de um registo de doenças raras

Entre os vários aspectos que devem ser considerados para a implementação dos registos de doenças raras merecem destaque a definição do objectivo, a conceptualização adequada para evitar que se torne demasiado complexo face às necessidades, o recurso a parcerias necessárias que envolvem autoridades reguladoras, prestadores de cuidados de saúde, etc. e a garantia da viabilidade e da sustentabilidade do projeto nomeadamente em termos financeiros ⁸⁶.

A União Europeia através das várias DGS tem concedido pequenas verbas para financiar registos de doentes na área das doenças raras (na DG Investigação, o financiamento só é elegível relativamente à criação de ferramentas para fins de investigação) ⁸⁶.

Questões legais e éticas

A Convenção sobre os Direitos do Homem e a Biomedicina vulgarmente conhecida como Convenção de Oviedo foi um dos primeiros instrumentos jurídicos internacionais no campo da bioética. Foi elaborada e subscrita por vários Estados-Membros do Conselho da Europa, incluindo Portugal, em Oviedo a 4 de Abril de 1997. Tem como objectivos "a protecção do ser humano na sua dignidade e identidade e a garantia a todas as pessoas, sem discriminação, do respeito pela sua integridade e de todos os outros direitos fundamentais face às aplicações da biologia e da medicina" ⁸⁹ pelo que a sua presença está implícita em todos os registos de doentes.

A criação dos registos tem de ter em conta as normas específicas do ordenamento jurídico dos países, ou do ordenamento jurídico europeu, quando aplicável e as condições éticas necessárias, incluindo o consentimento informado, a transparência, a propriedade e a protecção da privacidade do paciente pois o uso de informações de doentes que possam ser identificados está sujeito a requisitos legais ⁸⁶.

As questões relacionadas com a propriedade das informações de saúde colocam questões éticas e jurídicas complexas sendo motivo de debate permanente na comunidade científica. Como tal, devem ser claramente previstas e esclarecidas aquando da implementação de um registo de doentes e na sua gestão ⁸⁶.

Exemplos de registos existentes

Uma parte significativa dos registos conhecidos foi criada por instituições académicas, por empresas farmacêuticas ou biotecnológicas e por associações de doentes ⁴⁰. De acordo com os dados publicados pela *ORPHANET Report Series*, em 2013 existiam 588 registos de doenças raras na Europa, dos quais 62 eram de âmbito europeu, 35 envolviam vários países e 423 eram nacionais ⁹⁰.

Quase todos os registos tinham por objecto grupos de doenças para as quais não existe ainda terapêutica específica ou quando estão disponíveis produtos terapêuticos inovadores no mercado ⁴⁰.

Projectos da União Europeia sobre registos de doentes com doença rara

O projecto Construção de Consensos e Sinergias para o Registo na União Europeia de Pessoas com Doença Rara (EPIRARE), iniciado em 2011 procura encontrar consensos em questões essenciais a nível da regulação, da ética e técnicas associadas ao registo de doentes com doença rara. Espera-se que este projecto possa definir o enquadramento para uma base jurídica e contextualizar as sinergias mais eficazes, a estrutura de gestão e os modelos de sustentabilidade. Caso esta iniciativa tenha sucesso os ensinamentos poderão ser úteis para a eventual criação de outros registos europeus nesta área de saúde ⁵².

O projeto designado como Infra-estrutura de Acesso Aberto para Investigação na Europa (OpenAIRE), que decorreu entre 2009 e 2011, teve com o objectivo de facilitar o acesso electrónico gratuito aos trabalhos que resultaram de projetos financiados através do 7º Programa-Quadro em diversas áreas do conhecimento. A simplificação no acesso ao repositório científico é importante para a área das doenças raras pois permite que um maior número de interessados obtenha esses recursos e colaborem em rede. Havia, assim, a expectativa do OpenAIRE poder ajudar particularmente os países com menores recursos em investigação científica ⁵².

Dos registos para os indicadores

Os dados dos registos de doença rara (ou grupo de doenças raras) são muito importantes para a geração de indicadores relevantes para a monitorização da qualidade dos cuidados de saúde. Por serem raras decorre que não existam ainda indicadores específicos para avaliar as dimensões de saúde dos doentes raros e que seja reduzido o número de profissionais capacitados para os elaborar ⁵⁷.

Entre os registos conhecidos na Europa, poucos têm base populacional pelo que os dados têm de ser criteriosamente ponderados e os critérios e modelos para a utilização desses dados têm de estar bem definidos ⁵.

Se nas doenças comuns os indicadores são escolhidos de modo a representar todo o país, ou espaços geográficos mais amplos, relativamente às doenças raras importa definir se tem interesse os indicadores terem representatividade nacional e/ou se esta não for possível, quais são os critérios para definir a cobertura geográfica aceitável. Para assegurar a qualidade dos indicadores de saúde também deve ser garantida a continuidade da colheita de dados, o que actualmente muitos registos não parecem estar na posição para assegurar, por exemplo, por falta de financiamento adequado ⁵.

10. Indicadores

Foi a partir do final do século XVIII que as informações sobre a saúde das comunidades passaram a ser reunidas de forma sistemática pelos serviços de saúde e os indicadores de saúde pública foram-se tornando, com os anos, ferramentas de gestão com utilidade no planeamento e nas actividades dos serviços de saúde ⁹¹. A selecção dos indicadores deverá ter em conta a utilização daqueles que permitam caracterizar os problemas e identifiquem as intervenções cujos resultados se traduzam em mudanças efectivas ⁵.

As principais qualidades dum indicador de saúde devem ser:

- Validade: a capacidade em identificar as situações que devem ser melhoradas.
- Sensibilidade: a medida pela qual é capaz de identificar as situações com problemas.
- Especificidade: a capacidade em determinar de forma categórica as situações que não tem problemas.
- Simplicidade (de fácil entendimento): a sua aplicação será tanto melhor quanto mais simples for em termos de cálculo e análise.
- Objectividade: deve ter um objectivo claro, o que promove que os dados apurados sejam mais fidedignos.
- Economia: quanto mais barato for mais frequente é a sua utilização ⁹².

A construção de um indicador implica várias condições, incluindo dispor-se de fontes de informação adequadas, ter uma amostra populacional e um objectivo claro e dispor-se de uma metodologia apropriada face aos objectivos e recursos de acordo com o foco em causa ⁹².

Os indicadores podem ser classificados em 3 tipos: de estrutura, de processo e de resultado:

- Indicadores de estrutura: avaliam as características estruturais e fundamentais que permitem os serviços de saúde desenvolverem a sua actividade. Indicam as condições de infra-estrutura necessárias para a prestação de cuidados, mas por si só não são suficientes para garantir a qualidade do sistema de saúde.
- Indicadores de processo: avaliam a forma como os cuidados de saúde são prestados, considerando a adequação dos recursos e dos procedimentos tendo em conta a evidência clínica que suporta as intervenções. Aplicam-se com maior facilidade e são muito utilizados na medição da qualidade.
- Indicadores de resultado: avaliam o final da prestação de cuidados de saúde, ou seja, avaliam as alterações de saúde que resultam das intervenções. Deverão considerar todos os factores que estiveram relacionados (ou não) com os cuidados de saúde e que tenham podido influenciar também os resultados ⁵.

Os indicadores mais fáceis de utilizar são os de estrutura e de processo, mas os mais eficientes são os de resultado ⁹³.

Indicadores das doenças raras

Muitas doenças raras quer a nível diagnóstico (devido aos exames complementares de diagnóstico múltiplos e altamente complexos) quer a nível da terapêutica (se empregam medicamentos inovadores) necessitam de cuidados de saúde com custos bastante

elevados. Este facto justifica que o binómio custo/benefício das intervenções de saúde seja avaliado, dando evidência aos resultados e ao impacto das intervenções ⁵⁷.

Anteriormente, não existia uma estratégia para a prestação de cuidados de saúde para as doenças raras, e por esse motivo as estimativas relativas à qualidade eram raras e de pouca utilidade. O reconhecimento da necessidade de melhorar a qualidade dos cuidados com dispêndio eficiente de recursos no âmbito das doenças raras condicionou, nos últimos anos, a criação de várias iniciativas que incluíram a elaboração de planos nacionais e regionais ⁵⁷.

Nesse contexto considera-se que os indicadores de saúde para doenças raras são fundamentais para a avaliação, formulação e acompanhamento das políticas de saúde nesta área. Ao possibilitar a recolha de informação relevante são essenciais para o planeamento de saúde, incluído a definição de estratégias e a afectação de recursos ⁴⁷.

- Indicadores da qualidade dos cuidados de saúde a partir de registos para uma única doença rara/agregados de doenças raras

A criação de um registo de dados para uma única doença rara (ou conjunto de doenças afins) é normalmente baseada em fundamentação científica, evidências colhidas da literatura científica e na experiência dos profissionais envolvidos. No entanto, a história natural de muitas doenças raras e a variabilidade clínica que nem sempre assegura uma homogeneidade dos fenótipos, podem introduzir enormes vieses. Por esse motivo, a população-alvo deve ser cuidadosamente especificada e as conclusões generalizadas com moderação para a população. As características da colheita de dados também são importantes para se avaliar a exequibilidade de se produzirem indicadores de qualidade a partir da informação disponível ⁵⁷.

O tipo de dados que são colhidos depende geralmente dos objectivos do registo. Fregonese *et al.* em 2010, referem que a nível europeu não havia evidência de nenhum registo que tivesse como objectivo produzir indicadores que não fossem apenas de natureza epidemiológica mas, alguns dos dados recolhidos mostraram ser adequados para criar indicadores. Os indicadores relacionados com a morbilidade, seja para caracterizar uma situação de base ou avaliar a evolução ao longo do tempo parecem difíceis de construir actualmente a partir dos dados colhidos pelos registos. Em 2010 a EUCERD verificou que a maioria dos registos avaliados não incluía informação sobre o estado funcional dos doentes, nem sobre o seu estado de saúde. Esses dados são fundamentais para permitir a criação dos indicadores “dinâmicos”, ou seja, que podem variar ao longo do tempo ⁵⁷.

O desenvolvimento de indicadores de qualidade para as doenças raras a partir de registos já existentes requer uma abordagem cuidadosa, nomeadamente, a seleção do indicador (s), a documentação de cálculos apropriados e a verificação das características dos dados para o indicador específico ⁵⁷.

- Medição de cuidados de saúde

Os indicadores de desempenho têm como objectivo avaliar a *performance* dos serviços e a qualidade dos cuidados de saúde. São utilizados para medição de cuidados de saúde

porque possibilitam a fundamentação e monitorização das políticas de saúde nacionais e a comparação entre países ⁵.

Relativamente às doenças raras, o foco do trabalho tem sido dirigido para duas áreas principais com o objectivo de produzir indicadores com aplicabilidade:

- A. Indicadores de saúde, relacionados com temas da investigação e vigilância de saúde, a cargo do Grupo de Trabalho sobre Indicadores da *Task-Force RDTF-HIWG*
- B. Indicadores secundários de saúde, para apoio ao planeamento social que são orientados para os decisores políticos da responsabilidade do EUROPLAN ⁹¹.

A. Grupo de Trabalho sobre Indicadores das doenças raras (RDTF-HIWG)

A justificação para a elaboração de indicadores de saúde para as doenças raras decorre das diversas acções do Programa de Acção Comunitária no domínio da Saúde Pública 2003-2008 e na Nova Estratégia de Saúde 2008-2013 cujos objectivos são: 1) Melhorar a segurança sanitária dos cidadãos; 2) Promover a saúde, incluindo a redução das desigualdades em saúde; 3) Gerar, disseminar e partilhar informação e conhecimento reconhecendo a necessidade do desenvolvimento dos indicadores como uma das ferramentas necessárias para orientar e avaliar as intervenções de saúde em áreas como as doenças raras ⁴⁷.

A.1. Definição de indicadores de saúde para as doenças raras

Os indicadores necessários para o estudo das doenças raras dividem-se em 2 grandes grupos: indicadores relacionados com a implementação de políticas de saúde nacionais e europeia e indicadores de resultados relativos ao estado de saúde dos doentes raros ⁵.

A.2. Objectivos dos indicadores de saúde para as doenças raras

Os principais objectivos são:

- 1º. Medir a magnitude das doenças raras, em conjunto e para cada uma das doenças mais relevantes, para conhecer a verdadeira dimensão em termos de Saúde Pública deste grupo de patologias.
- 2º. Avaliar a vigilância do estado de saúde e conhecer a história natural das doenças, incluindo o impacto da prevenção e do diagnóstico, identificar factores etiológicos e modificadores e documentar as variações geográficas e ao longo do tempo.
- 3º. Identificar mecanismos eficazes de comunicação com a comunidade e a outros níveis ⁴⁷.

A relevância do primeiro objectivo é explicada pelo facto destas doenças não estarem documentadas nos sistemas de classificação actualmente em curso nos registos hospitalares, nos atestados de óbito entre outros e, consequentemente sejam também inaparentes em termos de afectação de recursos.

Os objectivos seguintes chamam a atenção para a importância de existir um consenso europeu para a criação de metodologias comuns para colheita e comparabilidade dos dados ⁴⁷.

A.3. Caracterização de indicadores de saúde para as doenças raras

Os indicadores de saúde para doenças raras podem ter uma grande importância face aos fins a que se destinam. Foram identificados seis grupos principais: a) Contribuição das doenças raras para a morbilidade e mortalidade; b) Impacto socioeconómico c) Disponibilidade dos serviços de saúde apropriados; d) Informação, investigação e

desenvolvimento de tecnologia; e) Equidade; f) Vigilância epidemiológica ao longo do tempo ⁴⁷.

Esta listagem de categorias pode ainda ser subdividida de modo a dispor-se de outros indicadores de âmbito mais reduzido, com interesse nos estudos de investigação. As fontes de dados para elaborar os indicadores de saúde para doenças raras incluem: certificados de óbito, associações de doentes, estudos clínicos, sistemas de vigilância nacionais ou regionais e dados dos serviços de saúde, entre outros ⁴⁷.

Apenas alguns dos indicadores mencionados na lista do relatório de 2008 RDTF-WGHI têm uma fácil interpretação epidemiológica ^{5, 47}.

a) Indicadores de contribuição das doenças raras para a morbilidade e mortalidade

Foram considerados 3 indicadores: prevalência, incidência e taxas de mortalidade. A União Europeia atribuiu uma maior importância à obtenção de dados sobre a mortalidade ^{5, 47} (particularmente às taxas de mortalidade infantil e perinatal) devido às doenças raras pois irão permitir caracterizar as variações geográficas, por grupo ou género ⁴⁷.

b) Indicadores de impacto socioeconómico

- **Frequência de casamentos consanguíneos:** avaliar regularmente a frequência dos casamentos consanguíneos pode contribuir para explicar as variações geográficas na prevalência e na incidência de algumas doenças raras. A presença de consanguinidade está associada a um aumento da morbilidade e da mortalidade por ser maior a probabilidade de um descendente herdar dois genes recessivos alterados ⁴⁷.

- **Impacto sobre as famílias:** o impacto das doenças raras sobre as famílias é de tal forma importante que foram feitos, em países europeus, vários estudos (da RDTF-WGHI e da EURORDIS) para tentar caracterizar o problema ⁴⁷.

c) Indicadores de disponibilidade dos serviços de saúde adequados

- **Laboratórios acreditados/certificados:** a identificação dos laboratórios que realizam testes genéticos credenciados e certificados a nível da União Europeia é um indicador da qualidade dos serviços de saúde e da prestação de cuidados. Nos últimos anos, foram desenvolvidas várias iniciativas para implementar sistemas de avaliação dos padrões de qualidade de laboratórios na Europa ⁴⁷.

- **Doenças raras com teste de diagnóstico:** o número de doenças raras que podem ser diagnosticadas através de um exame genético. Tem relevância na precocidade do diagnóstico e nas intervenções específicas, se existirem, pois pode melhorar o estado de saúde dos doentes. De acordo com o RDTF-WGHI dever-se-á monitorizar a disponibilidade de testes para as doenças raras e a sua acessibilidade pelos doentes ⁴⁷.

- **Diagnóstico pré-natal:** o número de testes de diagnóstico pré-natal (DPN) para doenças raras que estão disponíveis e acessíveis e as diferenças entre os países e ao longo do tempo. O EUROCAT realizou um estudo, na Europa, para identificar os factores relacionados de natureza cultural, as diferentes políticas de rastreio pré-natal e o seu respectivo impacto. A existência do DPN pode ter impacto na epidemiologia de algumas doenças raras manifestadas à nascença ⁴⁷.

- **Rastreio neonatal:** o número de rastreios neonatais (genético ou não) que estão disponíveis e acessíveis e as diferenças existentes no acesso pelos doentes entre os países e ao longo do tempo. A implementação dos rastreios depende, entre outros factores, da prevalência, da existência de terapêutica para as doenças identificadas e dos custos financeiros associados. Os dados existentes indiciam que os rastreios podem ter impacto na identificação precoce de algumas doenças raras para as quais existem tratamentos eficazes ⁴⁷. Alguns rastreios actualmente já incluem doenças para as quais não existe tratamento específico mas em que o diagnóstico precoce pode melhorar o estado de saúde.

- **Idade de diagnóstico e atraso no momento do diagnóstico:** a idade de diagnóstico e a definição de atraso no diagnóstico deve ter em conta a história natural e os critérios de identificação de cada doença. O atraso no diagnóstico refere-se ao intervalo de tempo que pode existir entre as primeiras manifestações da doença e o diagnóstico etiológico efectivo. O reconhecimento destes factos aponta para a procura de soluções no sentido de melhorar a qualidade dos cuidados ⁴⁷.

- **Medicamentos órfãos:** o total anual de medicamentos que recebem a designação de órfãos através da EMA, o que permite obter informações sobre o desenvolvimento de alternativas terapêuticas para os doentes raros e a sua disponibilidade no espaço da União Europeia ⁴⁷.

- **Disponibilidade e acessibilidade dos medicamentos órfãos:** após a confirmação da disponibilidade de novos medicamentos órfãos aprovados pela EMA importa avaliar a acessibilidade afectiva a esses medicamentos pelos doentes com o objectivo de identificar disfunções ou dificuldades, bem como as diferenças existentes entre países e regiões ⁴⁷.

- **Número de associações de doentes:** o total de associações de doentes identificadas nos países da Europa, considerando as doenças raras a que se reportam é importante uma vez que desempenham um papel activo e fundamental no apoio e defesa dos doentes com doença rara ⁴⁷.

d) Indicadores sobre informação, investigação e desenvolvimento de tecnologia

- **Número de doenças raras codificadas:** o total de doenças raras com uma “entrada” num sistema de classificação oficial, o que permite avaliar a dimensão das doenças raras na perspectiva da Saúde Pública. Também foram propostos pelo RDTF-WGHI como indicadores nesta área, as doenças raras para as quais existem normas de orientação clínica (*guidelines*) disponíveis; as doenças para as quais estão implementados registos com uma base geográfica e aquelas que têm em curso ensaios clínicos. A identificação e a avaliação do número de registos (com a respectiva monitorização da qualidade) e de bancos de dados de doenças raras, são importantes para se conhecer a qualidade da informação existente, o que tem utilidade para os serviços de saúde e para os investigadores nesta área ⁴⁷.

e) Indicadores sobre equidade

- **Países com processos de financiamento específicos e planos para as doenças raras:** o total de Estados-Membros que tem processos de financiamento específicos e programas de doenças raras, que incluem vertentes de investigação, informação e

cuidados de saúde, o que pode contribuir para identificar estratégias e iniciativas na área da saúde ⁴⁷.

- **Total de redes europeias de referência para doenças raras:** apesar do processo de definição e implementação de redes europeias de referência ser recente, este indicador pode produzir informação útil ⁴⁷.

- **Programas da União Europeia ou de âmbito nacional de financiamento de investigação sobre doenças raras:** o total de programas que são financiados para doenças raras na União Europeia e a nível nacional. Este indicador permite obter outras informações sobre a proporção de recursos afectados às doenças raras nomeadamente na investigação ⁴⁷.

- **Cursos, congressos e seminários sobre doenças raras:** o total de seminários congressos, cursos científicos realizados nesta área, apesar de não ser um verdadeiro indicador, permite uma visão global sobre as actividades formativas/científicas ⁴⁷.

Relativamente à vigilância epidemiológica ao longo do tempo a avaliação está a cargo de muitos dos indicadores referidos anteriormente ⁴⁷.

A.4. Projectos europeus de indicadores de saúde

O projecto *European Community Health Indicators & Monitoring* (ECHIM) que ocorreu entre 2003 e 2008 procurou garantir que o desenvolvimento de indicadores acontecia em conformidade com as necessidades dos sistemas de saúde europeus. Anteriormente tinham sucedido projectos específicos que levaram à criação de indicadores para doenças músculo-esqueléticas, medicina perinatal (PERISTAT), saúde reprodutiva (REPROSTAT) e na deficiência cognitiva (Pomona) ⁴⁷.

Na sequência do ECHIM está a decorrer um projecto sobre Indicadores Comuns Europeus (ISCE) para desenhar um modelo para o futuro sistema de vigilância epidemiológica de saúde. O estudo decorre em 5 fases: 1) avaliação da necessidade de dados, 2) definição de indicadores de garantia de qualidade, 3) apoio técnico às actividades nacionais; 4) colheita de dados a nível da União Europeia; 5) elaboração de relatórios e divulgação dos resultados ⁴⁷.

Destacam-se ainda dois projectos implementados a nível europeu neste campo:

- Projecto sobre Indicadores de Qualidade dos Cuidados de Saúde da OCDE (OCDE-HCQI): com o objectivo de monitorizar a qualidade da saúde através do desenvolvimento dum conjunto integrado de indicadores ⁴⁷.

- Sistema Europeu de Informação, Conhecimento e Gestão de Dados de Saúde Pública (EUPHIX): é um projecto para um sistema informático que pretende fornecer aos profissionais de saúde e decisores políticos informações relevantes de Saúde Pública ⁴⁷.

B. Indicadores secundários de saúde da responsabilidade do EUROPLAN

O EUROPLAN preparou uma lista de indicadores, relacionados com as principais áreas das doenças raras. Esses indicadores são na maioria dos casos, indicadores de processo, uma vez que procuram ter utilidade para a implementação dos programas nacionais ⁴⁵.

Os indicadores de estrutura que têm sido desenvolvidos pelo EUROPLAN tentam avaliar os recursos de infra-estruturas existentes. Como são ainda recentes as iniciativas relativas às doenças raras e existem diferenças na organização dos serviços de saúde na Europa, os indicadores são necessariamente genéricos. Os indicadores específicos, por exemplo para medir o desempenho dos centros de referência, seriam da responsabilidade das autoridades nacionais porque os centros seriam organizados de forma diferente em cada país, de acordo com as opções que fossem tomadas ⁵⁷.

11. Atitudes gerais para com os doentes com doença rara

Os princípios genéricos dos sistemas de saúde europeus (decisão do Conselho Europeu 2006/C 146/01) que garantem a “universalidade de acesso a cuidados de qualidade, equidade e solidariedade” são aplicados aos doentes com doença rara⁴⁵.

Dadas as lacunas no conhecimento existentes para a maioria das doenças raras ainda não existe uma estratégia sedimentada para o seu acompanhamento de saúde. Essa dinâmica deveria incluir orientações clínicas, psicológicas, de apoio social e na investigação⁴⁵.

Apesar de ser responsabilidade de cada Estado-Membro na concepção e na gestão do seu sistema de saúde é reconhecido que a cooperação entre os Estados-Membros poderá ajudar a gestão financeira e potenciar o desenvolvimento do conhecimento sobre estas doenças⁴⁵. Foi nesse sentido que através da Recomendação do Conselho Europeu (2009/C 151/02) foi solicitado aos Estados-Membros que assegurassem a sustentabilidade a longo prazo das infra-estruturas relacionadas com as doenças raras³⁸.

Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde (QVRS)

O Centro de Controle de Doenças e Prevenção (CDC) considera a Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde (QVRS) relativa a uma comunidade como “o somatório de recursos existentes, concepções políticas e atitudes práticas que influenciam a percepção de saúde de uma população e o seu estado funcional”⁹⁴.

Rajmil L *et al.* em 2010, referem que “A avaliação da QVRS em doentes com doença rara pode ajudar a identificar as necessidades de saúde, a calcular o impacto da doença e do tratamento, e a estimar a evolução do estado de saúde através da história natural da doença”⁹⁵.

Considerando a natureza crónica, grave e muitas vezes hereditária das doenças raras, ocorrem alterações na dinâmica familiar dos doentes o que implica um esforço conjunto de vários sectores da sociedade, principalmente da Saúde e da Segurança Social, no sentido de encontrar respostas e possibilitar uma melhoria da QVRS⁹⁶.

No entanto, é fundamental perceber que aquilo que é entendido como QVRS pelo doente pode ser muito diferente do que a sociedade considera. Kole e Faurisson, em 2009, mencionam que “...a percepção dos doentes com doença rara sobre a qualidade de suas vidas está mais ligada à qualidade dos cuidados prestados que à gravidade da doença ou ao grau de deficiência associado”³⁵.

Entre as acções desencadeadas para melhorar a QVRS merecem destaque os vários projectos financiados pela União Europeia que envolvem a tecnologia da informação e comunicação (TIC), dos quais, pela sua importância na prática clínica se destaca a Telemedicina⁴⁵.

O Fundo Social Europeu (FSE) que se empenhou na melhoria da qualificação profissional e na criação de oportunidade de trabalho contribui, de forma directa através da formação dos doentes e dos cuidadores e indirecta, ao longo da vida para estes doentes⁴⁵.

- Projeto sobre a Qualidade de Vida em Doentes com Doença Rara na Europa (BURQOL- Doenças Raras)

O projecto Qualidade de vida em doentes com doença rara na europa (*Social economic burden and health-related quality of life in patients with rare diseases in Europe - BURQOL-RD*) teve início Abril de 2010 com financiamento pelo 2º Programa de Acção Comunitária no domínio da Saúde Pública e teve a duração de três anos. O seu objectivo foi criar um modelo para quantificar o peso socioeconómico e a QVRS de doentes com doença rara e dos seus cuidadores ^{52, 97}.

O estudo abrangeu 10 doenças raras (fibrose quística, síndrome de Prader-Willi, hemofilia, distrofia muscular de Duchenne, epidermólise bolhosa, síndrome do X Frágil, esclerodermia, mucopolissacaridose, artrite idiopática juvenil e histiocitose) em oito países europeus diferentes e sugeriu que “A auto-percepção sobre a QVRS parece ser mais dependente da doença e do grau de severidade do que o sistema de saúde do país”. Como resultado do projecto foram disponibilizadas várias ferramentas *on-line* que permitem recolher informação sobre o *status* socioeconómico e a QVRS dos doentes com doença rara e dos cuidadores, que poderão ser adaptadas para qualquer doença rara e “serão cruciais para novos estudos sobre o custo-eficácia de novos tratamentos, diagnóstico ou melhores cuidados de saúde” ⁹⁷.

12. Realidade nacional

A definição da União Europeia para as doenças raras foi adoptada por Portugal, pelo que são consideradas as que têm uma prevalência populacional inferior a 5 por 10000 indivíduos ⁹⁸. Como a população portuguesa é de 10562178 habitantes (47.78% de sexo masculino e 52.22% de sexo feminino) e as doenças raras atingirão 6 % a 8 % dos indivíduos no decurso das suas vidas poder-se-á estimar que existirão cerca de 600000 afectados em Portugal ^{20, 98, 25, 45}.

Perante esta realidade e em acordo com as perspectivas de outros países da União Europeia, Portugal tem procurado desenvolver as estratégias necessárias para um melhor acompanhamento destes doentes.

Programa Nacional para Doenças Raras e acções relacionadas

Em 2006 foi criado pela Direcção-Geral de Saúde (DGS) um grupo de trabalho formado por representantes de várias agências do Ministério da Saúde: Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA), Instituto de Genética Médica Jacinto Magalhães (IGM), Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED) e Instituto de Gestão Informática e Financeira da Saúde (IGIF) com o objectivo de desenvolver um programa nacional para as doenças raras. O documento técnico elaborado foi discutido com responsáveis da DGS e, posteriormente, foi apresentado para discussão pública tendo como principais interlocutores as associações de doentes, a indústria farmacêutica e as sociedades científicas.

A 12 de Novembro de 2008, o Programa Nacional para Doenças Raras (PNDR) foi aprovado pelo Ministro da Saúde ⁴⁰. O seu conteúdo focaliza vários aspectos das doenças raras, a necessidade de um maior conhecimento científico e a criação de uma rede nacional de Centros de Referência para assegurar um melhor seguimento dos doentes com doença rara através da “gestão integrada das doenças raras, em convergência com as estratégias que a União Europeia e os diferentes países europeus procuram atingir” ²⁰.

Os dois objectivos gerais do PNDR são: “a) Melhorar as respostas nacionais às necessidades de saúde não satisfeitas dos doentes com doenças raras e das suas famílias; b) Melhorar a qualidade e a equidade dos cuidados de saúde prestados aos doentes com doenças raras” e os 7 objectivos específicos exprimem: “a) Criar a rede nacional de centros de referência de doenças raras; b) Melhorar o acesso das pessoas com doença rara a cuidados adequados; c) Melhorar os mecanismos de gestão integrada das doenças raras; d) Melhorar as respostas às necessidades dos doentes e famílias; e) Melhorar o conhecimento e a produção nacional de investigação sobre doenças raras; f) Promover a inovação terapêutica e a acessibilidade a medicamentos para doenças órfãs; g) Assegurar a cooperação transnacional no âmbito da União Europeia e da Comunidade dos Países de Língua Oficial Portuguesa - CPLP” ²⁰. A concretização desses objectivos era esperada entre 2008 e 2010, com um período de consolidação entre 2010 e 2015 ⁸¹.

Os detalhes do plano incluem ainda um total de 30 estratégias de intervenção, 9 estratégias de formação, e 8 estratégias para colheita de dados e análise de informações ⁸¹. Foi proposta a avaliação periódica do PNDR com base num conjunto de indicadores.

Em 2009, por despacho da Ministra da Saúde (Despacho n.º 10675/2009. D.R. n.º 80, Série II de 2009-04-24), foi criada a Comissão de Coordenação do Programa Nacional para as Doenças Raras, mais conhecida como Comissão Nacional de Doenças Raras. As principais prioridades da Comissão foram a implementação do PNDR assim como da Rede Nacional de Centros de Referência e a criação do Cartão de identificação de doentes com doença rara ⁸¹.

Cartão de Identificação de Doentes com Doença Rara em Portugal

O Cartão do Doente Raro foi alvo de resolução aprovada na Assembleia da República publicada no Diário da República em 2009 (Resolução da Assembleia da República n.º 34/2009, 1.ª série, n.º 88, de 7 de Maio de 2009) ⁸¹. No sentido de concretizar a resolução, a DGS em 2010, criou um grupo de trabalho que incluiu representantes das duas federações nacionais e do Ministério da Segurança Social que elaborou um documento técnico baseado no modelo que estava a ser implementado em França.

O trabalho realizado em Portugal teve eco exteriormente merecendo uma referência no EUROPLAN: “O grupo de trabalho desenvolveu o Cartão do Doente Raro (...) como uma recomendação, com os seguintes objectivos: 1. Garantir que, em caso de emergência, os profissionais de saúde tenham acesso a informações relevantes sobre o doente. 2. Melhorar o atendimento continuado. 3. Facilitar o contacto com centros de conhecimento. 4. Facilitar o encaminhamento para unidades de saúde adequadas. 5. Fornecer informações sobre recomendações clínicas específicas do doente” ⁴⁵.

Em Março e Outubro de 2012 surgiram alusões na comunicação social respeitantes à implementação do Cartão do Doente Raro que presumiam a sua operacionalização a breve trecho. Porém, até Fevereiro de 2014 tal facto ainda não tinha sido verificado.

Rede Nacional de Centros de Referência para Doenças Raras

A Comissão Nacional de Doenças Raras produziu e divulgou em Abril de 2010 o documento Rede Nacional de Centros de Referência para Doenças Raras visando cumprir três tipos de objectivos (assistenciais, científicos e pedagógicos) de acordo com o preconizado pela União Europeia ⁸¹. Este documento tinha sido preparado por um grupo de trabalho no âmbito da Comissão.

Para os objectivos assistenciais, foram individualizadas respostas dirigidas ao doente, à família e à comunidade. Considerando o doente, os Centros de Referência deveriam demonstrar capacidade clínica multidisciplinar, incluindo na área da Genética Médica, com apoio de outras áreas do conhecimento envolvendo enfermagem, psicologia, reabilitação e apoio social. Pretendia-se que os doentes tivessem um diagnóstico e uma prestação de cuidados apropriados e precoces, associados a formas de comunicação adequadas ⁹⁸.

Para a concretização destes múltiplos objectivos os Centros de Referência deveriam estar inseridos no Serviço Nacional de Saúde, o que facilitaria a articulação com os cuidados de saúde primários, secundários e continuados. Deveriam igualmente assegurar cuidados de saúde integrados de qualidade, incluindo de aconselhamento genético e articular-se com os serviços de apoio social. Eles seriam os centros coordenadores de cuidados e sustentariam uma relação próxima com os centros e redes

europeias que cuidam de doentes com a mesma doença rara. Para assegurar estas funções teriam que ter capacidade financeira para cumprir os seus objectivos e manter registos informatizados adequados ⁹⁸.

Na vertente científica, os Centros de Referência deveriam ter capacidade para desenvolver investigação relevante. Para tal, teriam que se articular e manter contacto próximo e contínuo com instituições e fóruns científicos nacionais e internacionais equivalentes e promover ou participar em projectos de investigação, incluindo ensaios clínicos. Também aqui parece relevante existir o reconhecimento da sua excelência pelos seus pares a nível nacional e internacional ⁹⁸.

Seria também sua competência assegurar uma sólida vertente pedagógica que lhes permitisse formar e capacitar outros profissionais de saúde, doentes e seus familiares e a comunidade em geral ⁹⁸.

Pareceu adequado que os Centros de Referência devessem manter uma relação próxima com as principais associações de doentes com uma interacção frequente ⁹⁸.

Em 2012, não havia centros oficialmente designados de perícia para doenças raras em Portugal ⁹⁹.

Registos

Seria muito importante para a operacionalização do PNDR que existisse informação credível sobre a prevalência das doenças raras em Portugal, o que não se verificou até Fevereiro de 2014. Existem apenas registos e bases de dados institucionais construídas, em geral, para outra finalidade que não a epidemiológica.

Em 2010, a Federação Portuguesa de Doenças Raras (FEDRA) publicitou a realização de um estudo observacional prospectivo para avaliar a incidência e prevalência e caracterizar algumas doenças raras, não se conhecendo os procedimentos metodológicos. Em 2011, a Sociedade Portuguesa de Medicina Interna debateu uma proposta de desenvolvimento de um Registo Nacional de Doenças Raras ⁸¹. Também foram tomadas iniciativas para criar o Registo Português de Paramiloidose (RPP) através da Portaria n.º 8812/2011 de 2 de Junho de 2011 ⁹⁹.

Algumas instituições portuguesas participam, ou participaram, em registos europeus já implementados, de que são exemplos E-IMD, TREAT-NMD, CF EURO CARE, EUROCAT, RALEx, SCNIR, CHS, SPATAX, e EUROWILSON e nas redes europeias de referência para doenças raras: DYSCERNE, ENERCA, nEUroped e TAG ⁹⁹.

Em 2012, eram conhecidos 21 registos de doenças raras em Portugal: 16 pertenciam a entidades públicas, 4 a sociedades científicas e 1 a uma instituição privada ⁹⁹. Em Janeiro de 2013, os dados da ORPHANET *Report Series* - Registos de doença na Europa, para Portugal incluíam os seguintes 12 registos (11 nacionais e 1 regional) ⁹⁰:

- 1- Registo nacional de tumores da suprarrenal
- 2- Registo de doentes com distrofia muscular Duchenne e Becker em Portugal que contribui para a rede TREAT-NMD
- 3- Registo nacional de tumores da pituitária

- 4- Registo português de doentes com fibrose quística que contribui para o registo no EUROCARE CF
- 5- Registo português da doença de Fabry
- 6- Registo português de alfa-1 antitripsina
- 7- Registo português de atresia biliar que contribui para o registo on EBAR
- 8- Registo português de imunodeficiências primárias (REPORID)
- 9- Registo português do Síndrome de Rett
- 10- Registo português de doentes com neutropenia severa crónica que contribui para o registo SCN internacional (SCNIR)
- 11- Centro de estudo e registo de anomalias congénita em Portugal (CERAC) da rede EUROCAT^{90, 100}
- 12- Registo de doentes com Cancro no Sul de Portugal que contribui para o projecto RARECARE (de âmbito regional)⁹⁰

Rastreio Neonatal

Portugal tem um programa de rastreio neonatal (Programa Nacional de Diagnóstico Precoce - PNDP) de grande qualidade¹⁰¹. É um programa nacional de Saúde Pública com início em 1979 por iniciativa do Instituto de Genética Médica Jacinto de Magalhães, no Porto¹⁰². É operacionalizado através da colheita de sangue (inerente à realização do teste) entre o 3º e o 6º dia de vida nos Centros de Saúde de todo o país¹⁰¹.

O Despacho n.º 752/2010, de 12 de Janeiro considerando que a cobertura dos recém-nascidos pelo programa é superior a 99% e o seu sucesso indiscutível, procurou “reformular o Programa, ajustando-o aos desafios do Plano Nacional de Saúde e dotando-o de uma estrutura de coordenação que assegure a sua sustentabilidade na próxima década”¹⁰².

Os programas de rastreio, como o português têm uma componente clínica e laboratorial, com o objectivo de realizar o diagnóstico nas primeiras semanas de vida de doenças que disponham de tratamento precoce eficaz para prevenir a ocorrência de atraso mental, doença grave irreversível ou morte precoce da criança. Quando diagnosticadas, as crianças são encaminhadas para a rede de Centros de Tratamento que estão sediados em instituições hospitalares de referência. A última actualização da lista ocorreu em 2008. O Despacho n.º 14319/2005, de 2 de Junho, estabeleceu os mecanismos para que os doentes identificados tenham acesso aos produtos dietéticos que necessitam por prescrição de um Centro de Tratamento¹⁰².

Actualmente o programa de rastreio neonatal inclui 25 doenças (hipotiroidismo congénito e 24 doenças raras de etiologia genética) e está sediado no Instituto Nacional de Saúde após este ter integrado o Instituto de Genética Jacinto de Magalhães^{81, 99}. As doenças rastreadas são as seguintes:

- Hipotiroidismo congénito
- Doenças hereditárias do metabolismo, as quais se subdividem em três grandes grupos:
 - a) Aminoacidopatias: fenilcetonúria (PKU) / hiperfenilalaninemias; tirosinemia tipo I; tirosinemia tipo ii; leucínose (MSUD); citrulinemia tipo i; acidúria arginino-succínica; hiperargininemia; homocistinúria clássica; hipermetioninemia (Déf. MAT)
 - b) Acidúrias orgânicas: acidúria propiónica (PA); acidúria metilmalónica (MMA, Mut-); acidúria isovalérica (IVA); acidúria 3-hidroxi-3-metilglutárica (3-HMG); Acidúria glutárica tipo I (GA I); 3-metilcrotonilglicinúria (Déf. 3-MCC); acidúria malónica

c) Doenças hereditárias da β -oxidação mitocondrial dos ácidos gordos: def. da desidrogenase dos ácidos gordos de cadeia média (MCADD); def. da desidrogenase dos ácidos gordos de cadeia muito longa (VLCADD); def. da desidrogenase de 3-hidroxi-acil-coa de cadeia longa (LCHADD)/TFP; def. em carnitina-palmitoil transferase I (CPT I); def. em carnitina-palmitoil transferase II (CPT II)/CACT; def. múltipla das acil-CoA desidrogenases dos ácidos gordos (Acidúria Glutárica Tipo II); def. primária em carnitina (CUD); deficiência da desidrogenase de 3-hidroxi-acil-CoA de cadeia curta (SCHAD) ¹⁰³.

Testes Genéticos

Em Portugal os testes genéticos podem ser realizados em vários contextos. No âmbito do Serviço Nacional de Saúde (SNS), realizam-se testes genéticos nos laboratórios de Genética do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge e em laboratórios localizados nalguns hospitais centrais/distritais incluindo os Institutos de Oncologia (IPOs).

São também efectuados em algumas instituições universitárias e centros de investigação geralmente para áreas específicas numa ou várias doenças raras e em laboratórios privados que nalguns casos estão ligados em rede a laboratórios internacionais que realizam um conjunto alargado de testes. Segundo o relatório da ORPHANET de Setembro de 2011, os testes genéticos disponíveis em Portugal permitiam o diagnóstico de 293 genes para um número estimado de 328 doenças ⁹⁹.

Quando é necessário efectuar testes genéticos inexistentes em Portugal, estes podem ser concretizados através de um procedimento formal, no âmbito da assistência médica no estrangeiro, do SNS ⁸¹. Entre 2006 e 2011 foi registado um aumento de 50% de pedidos de testes genéticos, num total de 1702 casos, para centros estrangeiros ⁹⁹.

A Lei 12/2005, de 26 de Janeiro sobre informação genética pessoal e informação de saúde, que aguarda regulamentação, aborda a aplicação dos testes genéticos. A caracterização genética de um indivíduo e dos seus familiares obtida através de qualquer meio complementar de diagnóstico, incluindo de genética molecular, citogenética, bioquímica, testes fisiológicos ou imagiológicos e genealogias, é definida como informação genética ⁸¹.

Os testes genéticos realizados para confirmação ou exclusão de um diagnóstico clínico, em diagnóstico pré-natal ou pré-implantação e/ou para fins de farmacogenética são considerados como informação médica e os seus resultados podem ser inseridos nos registos gerais hospitalares. Em contrapartida a informação dos testes genéticos realizados para diagnóstico pré-sintomático, diagnóstico de susceptibilidade, testes forenses e de identidade, diagnóstico pré-natal e diagnóstico pré-implantação (estes últimos quando têm origem em estudos genéticos prévios), devem ser registados apenas em arquivos reservados dos Serviços de Genética e, o seu acesso, está limitado aos clínicos envolvidos nos cuidados dos indivíduos em causa ^{81, 99}.

O artigo 10.º deste diploma (testes de heterozigotia, pré-sintomáticos, preditivos e pré-natais) contém a definição dos vários tipos de testes genéticos:

“1 - Consideram-se testes para detecção do estado de heterozigotia os que permitam a detecção de pessoas saudáveis portadoras heterozigóticas para doenças recessivas.

- 2 - Consideram-se testes pré-sintomáticos os que permitam a identificação da pessoa como portadora, ainda assintomática, do genótipo inequivocamente responsável por uma dada doença monogénica.
- 3 - Consideram-se testes genéticos preditivos os que permitam a detecção de genes de susceptibilidade, entendida como uma predisposição genética para uma dada doença com hereditariedade complexa e com início habitualmente na vida adulta.
- 4 - Consideram-se testes de farmacogenética os testes preditivos que permitem a detecção de predisposições para respostas diferenciais no tratamento com um dado medicamento ou a susceptibilidade para reacções adversas derivadas da toxicidade da droga.
- 5 - Consideram-se testes pré-natais todos aqueles executados antes ou durante uma gravidez, com a finalidade de obtenção de informação genética sobre o embrião ou o feto, considerando-se assim como caso particular destes o diagnóstico pré-implantatório”¹⁰⁴.

A Lei 12/2005 define igualmente os condicionalismos associados à realização dos testes genéticos com informações privilegiadas, nomeadamente nos testes de susceptibilidade, pré-sintomáticos e de heterozigotia, que necessitam de aconselhamento genético. No caso de rastreio populacional, os direitos da população ou de grupos da população devem também ser protegidos, para além dos direitos individuais⁸¹.

Têm também particular relevância os artigos 18.º e 19.º que definem, respectivamente as condições para a obtenção e conservação de material biológico e as condições dos bancos de ADN e de outros produtos biológicos.

Alguns aspectos desta lei como o licenciamento e a garantia de qualidade dos laboratórios, a adopção e reembolso de testes genéticos no âmbito do SNS, e a venda directa para o público aguardam ainda regulamentação desde 2005. Importa destacar que, como membro da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE), Portugal está sujeito às directivas da *Best Practice Guidelines for Molecular Genetic Testing* e assinou e ratificou a Convenção de Oviedo^{81, 89}.

Anomalias Congénitas

O estudo das anomalias congénitas está a cargo da Direcção-Geral da Saúde mais precisamente, do Programa Nacional de Saúde Reprodutiva (PNSR) e do Registo Nacional de Anomalias Congénitas (RENAC).

O Programa Nacional de Saúde Reprodutiva (PNSR) criado em 2007 teve como objectivo proporcionar “o direito de cada indivíduo a ser informado e a ter acesso a métodos de planeamento familiar da sua escolha, que sejam seguros, eficazes e aceitáveis e, ainda, a serviços de saúde adequados, que permitam às mulheres terem uma gravidez e um parto em segurança e ofereçam aos casais as melhores oportunidades de terem crianças saudáveis. Abrange, também, o direito à saúde sexual, entendida como potenciadora da vida e das relações interpessoais”^{104A}.

O Registo Nacional de Anomalias Congénitas (RENAC), que utiliza a CID-10 como sistema de codificação, procurou:

- “ Determinar a prevalência e cobertura nacional das Anomalias Congénitas (A.C.) em Portugal (Continente e Regiões Autónomas) bem como a sua distribuição geográfica por residência das mães.
- Estabelecer um sistema de vigilância epidemiológica que deverá permitir, dentro de prazos aceitáveis, a detecção de variações bruscas na ocorrência de A.C.
- Manter uma base de dados nacional, que estará à disposição dos Serviços participantes, da Comunidade científica e do Ministério da Saúde” ^{104B}.

Alianças Nacionais de Associações de Doentes

Em Portugal existem múltiplas associações de doentes com doença rara mas apenas duas alianças: a Federação Portuguesa de Doenças Raras (FEDRA) e a Aliança Portuguesa de Associações de Doenças Raras (APADR). Das actividades que têm desenvolvido merecem destaque as relacionadas com a informação da comunidade e a defesa dos direitos dos indivíduos com doença rara na inclusão no meio escolar e na empregabilidade.

Algumas associações de doentes portugueses têm recebido apoio do Estado através do financiamento de projectos ou de entidades privadas no contexto da responsabilidade social, com patrocínios de empresas do sector bancário, indústria farmacêutica e outros ⁸¹.

ORPHANET em Portugal

A ORPHANET-Portugal tem sido reconhecida pelo Ministério da Saúde como fonte relevante de informação sobre doenças raras e medicamentos órfãos em Portugal ^{99, 81}.

A equipa ORPHANET-Portugal, que dispõe de uma estrutura profissionalizada ⁹⁹, esteve inicialmente sob a responsabilidade do Instituto de Genética Jacinto de Magalhães, e posteriormente no Instituto de Genética Molecular e Celular (IBMC), no Porto ⁸¹. A plataforma na *Internet* assegura informação em português para grande parte da base de dados e responde aos pedidos de informação relacionados com as doenças raras ⁹⁹.

Entre as acções desenvolvidas pela ORPHANET-Portugal destacam-se a informação sobre doenças raras, os centros de referência, os testes genéticos disponíveis, entre outros aspectos. Através da ligação à rede social *Facebook*, facilitou-se a troca de ideias e a discussão de problemas entre prestadores de cuidados de saúde, académicos, doentes, associações e a divulgação da ORPHANET nos Países de Língua Oficial Portuguesa ⁹⁹.

Linha de Ajuda e outras fontes de informação sobre doenças raras

Em Portugal existem várias associações de doentes com doença rara que facultam apoio e/ou informações por endereço electrónico ou por telefone sobre a(s) doença(s) em causa ⁸¹. Em 2008, a associação de doentes Raríssimas recebeu financiamento da DGS para implementar uma linha de ajuda chamada Linha Rara, com o objectivo de auxiliar e informar o público e os doentes sobre estas patologias ⁹⁹.

Com o intuito de divulgar informação científica de qualidade, algumas associações têm produzido brochuras sobre a patologia rara da sua área, como foi o caso dos livros sobre hemoglobinopatias produzidos pela Associação Portuguesa de Pais e Doentes com Hemoglobinopatias (APPDH) ⁹⁹, ou versando sobre aspectos gerais das doenças raras, de que são exemplos as Doenças Raras de A a Z, em três volumes publicados pela FEDRA entre 2009 e 2011 ⁸¹.

Formação, Educação e Manual de Boas Práticas

Em Portugal, a conhecimento da doutoranda, não existiram, até ao final de 2012 actividades consistentes de formação específica sobre as doenças raras. No entanto, estes temas foram sendo abordados durante palestras e comunicações incluídas no ensino secundário, ensino universitário ou pós-graduado. Destas últimas destaca-se a Universidade do Porto, no contexto do seu curso de Mestrado Profissional em Aconselhamento Genético.

Investigação

A investigação sobre doenças raras tem recebido financiamento da Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT), estrutura da responsabilidade do Ministério da Educação e Ciência, do Ministério da Saúde e do sector privado ⁸¹.

No âmbito de uma cooperação internacional, a FCT estabeleceu uma parceria com a rede *Research Programmes on Rare Diseases 2* (ERA-Net E-Rare-2) para o período 2010-2014 que tem como missão coordenar e fomentar a investigação sobre Doenças Raras na Europa ¹⁰⁵. Portugal participa ou participou, em várias redes europeias de referência e em vários projectos europeus de investigação sobre doenças raras ⁸¹.

Medicamentos Órfãos

Os cidadãos portugueses têm direito aos cuidados de saúde de acordo com as suas necessidades, tendencialmente gratuitos, ou com uma comparticipação no pagamento através do SNS ⁹⁹.

Pela sua lei orgânica, a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde IP, (INFARMED) “... tem por missão regular e supervisionar os sectores dos medicamentos de uso humano e dos produtos de saúde, segundo os mais elevados padrões de protecção da saúde pública e garantir o acesso dos profissionais da saúde e dos cidadãos a medicamentos e produtos de saúde de qualidade, eficazes e seguros” pelo que, se constata, que os medicamentos e os dispositivos órfãos estão sob a responsabilidade do INFARMED ⁸¹.

Tendo em conta o custo elevado dos medicamentos órfãos e a necessidade de facilitar o acesso aos doentes, foram implementadas várias medidas neste sentido, incluindo o programa de acesso às terapêuticas de substituição enzimática ^{81,99} e o programa de acesso à terapêutica com a hormona de crescimento ⁹⁹.

A Autorização de Uso Excepcional (AUE) é, tal como o nome indica, uma licença especial, sem custos para o doente, solicitada por um hospital ao INFARMED para a

utilização de um medicamento órfão não comercializado em Portugal, mas já acessível noutros Estados-Membros ⁹⁹.

Foi também concretizada uma parceria entre o INFARMED e a ORPHANET para a divulgação e actualização mensal sobre todos os medicamentos órfãos aprovados e disponíveis em Portugal ⁸¹.

No Relatório sobre o Estado da Arte de Actividades das Doenças Raras na Europa de 2012 foi referido que “... o investimento do Serviço Nacional de Saúde em medicamentos órfãos em 2011 ultrapassou os 83 milhões de euros, o que representou 8,2% do total do consumo de medicamentos em hospitais” e que “... cinco medicamentos órfãos representaram 60% dos gastos neste grupo (Imatinib, Bosentan, Galsulfase, Lenalidomida, Dastinib)” ⁹⁹.

Serviço Social

Muitos doentes com doença rara necessitam, no curso das suas vidas de cuidados temporários disponíveis nos sectores público, privado e social, que poderão ter custo compartilhado pelos próprios. Os serviços de cuidados temporários possibilitam entre outras mais-valias, suporte assistencial e informativo às famílias dos doentes com doença rara. Algumas associações de doentes criaram ou tem em curso a construção de centros de cuidados temporários, com valências diversificadas de acordo as necessidades dos seus doentes ^{81,99}.

13. Realidade açoriana

Em Dezembro de 2013 não existia nenhum programa regional para as doenças raras na Região Autónoma dos Açores. Foram feitas publicações científicas de vários casos clínicos ou famílias com patologia rara em revistas nacionais, regionais e internacionais mas no conjunto ainda não houve nenhuma medida regional para conhecer a dimensão epidemiológica das doenças raras.

No âmbito do estágio de Saúde Pública, um grupo de alunos finalistas da Faculdade de Ciências Médicas, no ano lectivo 2009/2010, elaborou uma monografia “Raridades no Pico: Doenças Genéticas Raras na Ilha do Pico”, com dados relevantes para esta parcela do território.

Grupo Açoriano de Investigação Neurogenética (GAIN)

O Grupo Açoriano de Investigação Neurogenética (GAIN) surgiu a partir de um protocolo estabelecido entre o Hospital de Ponta Delgada e a Universidade dos Açores em 1993. Tinha como objectivo o estudo da patologia neurológica com componente genética nas suas diferentes perspectivas: clínica, genética, epidemiológica, psicológica, social e o eventual diagnóstico pré-natal/diagnóstico pré-implantação (DPN/DPI), visando a melhoria da qualidade de vida dos doentes e respectivas famílias.

Em 2012 o grupo era constituído por dois neurologistas, um geneticista clínico, um psicólogo, um biólogo e um especialista de medicina interna que acumulava estas funções com a direcção de um laboratório de genética empenhado, desde 2000 no estudo molecular de algumas patologias na Região Autónoma dos Açores.

O GAIN teve, ao longo destes 20 anos duas áreas preferenciais de acção: a perspectiva comunitária/assistencial e a investigação e, para qualquer uma delas, o trabalho foi maioritariamente desenvolvido para a doença de Machado-Joseph (DMJ).

No final da década de 90, o GAIN propôs fazer a avaliação neurológica, genética, psicológica e epidemiológica de doentes e famílias com DMJ nos Açores, através da caracterização e seguimento clínico, aconselhamento genético e estudo molecular, avaliação das condições psicológicas dos doentes e respectivo acompanhamento e a criação e manutenção de uma base de dados das famílias.

Entre esse período inicial e a actualidade (1993-2014) o GAIN manteve a mesma equipa base desenvolvendo uma actividade regular nas áreas anteriormente referidas. À medida que decorriam as intervenções houve a oportunidade por parte da Universidade dos Açores de envolver vários estudantes de pós-graduação, mestrandos e doutorandos, que utilizaram o conhecimento multidisciplinar do GAIN para realizar investigação clínica, laboratorial e molecular que se traduziu numa extensa produção de trabalhos científicos.

A actividade científica do GAIN foi significativa e incluiu, entre outros, 18 artigos publicados com revisão científica internacional, 3 publicações de capítulos de livros e 20 resumos de apresentações em congressos internacionais. Apoiou também a realização de uma dissertação de doutoramento.

14. Doença de Machado-Joseph. Uma doença sentinela

Considerando que ainda se desconhece a história natural e as manifestações da maioria das doenças raras importa reavaliar os dados daquelas mais conhecidas e reconhecidas para servirem de modelo e que serão consideradas como doenças sentinelas ⁵: É neste sentido que se descreve a doença de Machado-Joseph.

A doença de Machado-Joseph

A doença de Machado-Joseph (DMJ) ¹⁰⁶, também conhecida por ataxia espinocerebelosa tipo 3 (SCA3) ¹⁰⁷, é uma doença neurodegenerativa com transmissão autossômica dominante de início tardio que, considerando a natureza das mutações, pertence à categoria das doenças da poliglutamina, cuja patogenia resulta de um aumento de repetições (CAG)_n, que codificam uma repetição pura do aminoácido glutamina na proteína correspondente ^{108,109}.

Revisão histórica

A caracterização da DMJ como doença teve um percurso atribulado que se iniciou na década de 70 do século passado quando, nos EUA, foram descritas três ataxias hereditárias que tinham associados outros sinais e sintomas diferentes entre si. O elemento comum (para além da ataxia) era a ancestralidade açoriana presente nessas famílias ^{110,111,112}.

Em 1978, os neurologistas portugueses Paula Coutinho e Mário Corino de Andrade descreveram as diferentes formas clínicas numa mesma família e propuseram a unificação das três entidades ¹⁰⁶. Porém, apenas em 1980 no “*International Symposium on Autosomal Dominant Motor System Disorders in Persons of Portuguese Ancestry*”, organizado em Lisboa pela Fundação Gulbenkian, foi ponderado um consenso para a caracterização de uma nova patologia com expressão fenotípica variada ¹¹³.

Em relação ao nome da doença a controvérsia estendeu-se no tempo, tendo sido considerada, em 1977, por Romanul *et al.* a designação *Azorean disease of the nervous system* com a inerente conotação negativa e estigmatizante ¹¹⁴ até à denominação actual que invoca duas das primeiras famílias estudadas com quadros clínicos que correspondiam a formas extremas da doença (“a família Machado com manifestações mais tardias, ataxia e neuropatia e a família Joseph com manifestações mais precoces, ataxia e síndrome piramidal”) ¹¹³.

Epidemiologia

As ataxias espinocerebelosas autossômicas dominantes (ACAD) têm em conjunto, uma prevalência estimada entre 0,3 e 2 por 100000 indivíduos ¹¹⁵, sendo a DMJ a ACAD que tem maior prevalência mundial ¹¹⁶. A sua distribuição é não homogénea, inclusive com variações num mesmo país, mas parece excluído a relação proposta inicialmente com os descobrimentos portugueses ^{117,116}.

A frequência relativa da DMJ, considerando que esta frequência relativa é a frequência da DMJ no conjunto das outras SCAs, ou seja, a proporção de casos de DMJ

relativamente a todos os casos de SCAs, é maior em países como o Brasil (69-92%)^{118,119}, Portugal (58-74%)^{120,121} e Japão (28-63%)^{122,123}.

Apesar de a DMJ ser a ACAD mais comum em Portugal, a sua distribuição territorial é muito variável. A prevalência em Portugal Continental é de 1/100000¹¹³ mas, numa pequena área do Vale do Tejo é 100 vezes maior: 1/1000¹²⁴.

Paula Coutinho em 1992 e Bettencourt *et al.* em 2008 determinaram que a prevalência da DMJ nos Açores era respectivamente: 1/3600 e 1/3472^{113,125}. Lima *et al.* em 1997 e posteriormente Bettencourt *et al.* em 2008, identificaram que a maior prevalência do mundo é observada na ilha das Flores (respectivamente 1/103 e 1/239), nos Açores^{126,127}.

A partir dos cálculos dos indivíduos registados na base de dados do GAIN, e no âmbito de um projecto de mestrado coordenado por Manuela Lima, Conceição Araújo determinou em 2012 a prevalência no arquipélago dos Açores: 1/2597 (38,5/100000 habitantes), na ilha de S. Miguel: 1/2754 (36,3/100000 habitantes) e na ilha das Flores: 1/146 (685,5/100000 habitantes). Para estimar a população por ilha e população total, foram adoptados os dados constantes dos resultados provisórios do XV recenseamento geral da população portuguesa - Censos 2011²⁵.

Origens da Mutação

Gaspar *et al.* em 2001, com recurso a marcadores flanqueantes e intragénicos, identificou dois haplótipos presentes em 94% das famílias com DMJ estudadas e relacionados com as ilhas com maior número de doentes, comprovando por um lado a ausência de efeito fundador para a DMJ e, por outro, testemunhando a presença de dois acontecimentos mutacionais causadores da existência da DMJ nos Açores¹²⁸.

Em 1996, Manuela Lima considerou como fundadores genéticos “os indivíduos no topo das ascendências DMJ cuja filiação é desconhecida, ou seja, para além dos quais não existe informação”. Tendo em conta esse facto foi possível caracterizar a distribuição geográfica dos doentes com DMJ, nomeadamente na ilha de S. Miguel, em três grupos:

- “- Freguesias com elevada representação de doentes, mas baixa ou nula de fundadores (Ponta Delgada, Arrifes, Remédios e Lomba da Maia).
- Freguesias onde se observam valores elevados para os fundadores associados a valores baixos ou nulos para os doentes (Santo António, Ribeira Seca e Maia).
- Freguesias apresentando valores elevados, quer para a frequência de doentes quer para a de fundadores (Bretanha)”¹²⁹.

As famílias afectadas dos Açores são originárias das ilhas das Flores, S. Miguel, Terceira e Graciosa. Existem, contudo “ramos” de famílias em praticamente todas as ilhas açorianas. Se considerarmos a haplotipagem na classificação das famílias extensas, encontramos o haplótipo ACA, mais antigo, característico das famílias da ilha das Flores e o haplótipo GGC, mais recente, presente nas famílias da ilha de S. Miguel. A família extensa da ilha da Graciosa apresenta o haplótipo encontrado em S. Miguel e a família extensa da ilha Terceira partilha o haplótipo das famílias das Flores¹²⁶.

Nesse mesmo ano, Manuela Lima fez a reedificação das 32 famílias extensas que constituíram a série açoriana de doentes DMJ, as quais, foram alvo de uma análise

genealógica detalhada, tendo sido reconstruídas aproximadamente 900 fratrias. O estudo foi feito através das genealogias que remontam ao século XVII¹²⁹. O anexo 1 contém um exemplo duma árvore genealógica de uma família com DMJ.

Diagnóstico e tipos clínicos

A DMJ foi descrita por Coutinho e Andrade, em 1978 como tendo um fenótipo complexo que atinge o sistema cerebeloso, oculomotor, piramidal, extrapiramidal e periférico¹⁰⁶.

Atendendo à maior ou menor gravidade dos sinais e sintomas assim foram considerados dois grupos. O primeiro incluiu a ataxia cerebelosa progressiva e os sinais piramidais e o segundo congregou outros sinais *minor* com particular relevância para a oftalmoplegia externa progressiva (OEP) e as fasciculações da musculatura facial e lingual¹³².

Em 92,4% dos casos a ataxia é o sintoma inicial e nos restantes 7,6% é a diplopia porém, a progressão da doença é concomitante com o agravamento das manifestações neurológicas¹³³.

Perante o quadro clínico tão variado, tendo em conta que apenas alguns sinais e sintomas poderão estar presentes e sofrer modificações no decurso da história natural da doença foi sugerido por Coutinho e Andrade a existência de 3 tipos clínicos diferentes com base nas diferenças fenotípicas¹⁰⁶ aos quais, se associou posteriormente um 4º tipo¹³⁴. Cada um dos três tipos clínicos iniciais, que em conjunto, podem estar presentes numa mesma família, foi caracterizado de acordo com os relatórios inaugurais das famílias açorianas¹⁰⁶.

- O tipo 1 ou Tipo Joseph (13% dos casos), é caracterizado por sinais piramidais e extrapiramidais graves, nomeadamente espasticidade marcada, hiperreflexia, rigidez e bradicinesia, ataxia cerebelosa ligeira e oftalmoplegia externa progressiva (OEP)^{135, 113}. A idade de início é mais precoce (~ 24,3 anos) e a progressão da doença mais rápida¹¹³.
- O tipo 2, ou Tipo Thomas (57% dos casos), é caracterizado por ataxia cerebelosa, OEP e sinais piramidais. É, habitualmente, a forma de início da maioria dos doentes e revela uma evolução lenta. A idade de início é de aproximadamente 40,5 anos e mostra uma gravidade intermédia¹¹³. Landau *et al.* no ano 2000 referiram que a paraplegia espástica pode fazer parte do fenótipo¹³⁶.
- O tipo 3 ou Tipo Machado (30% dos casos) é caracterizado por apresentar ataxia cerebelosa, OEP e sinais periféricos, sobretudo atrofia muscular de predomínio distal com ou sem sinais piramidais e extrapiramidais. Tem em geral uma idade de início mais tardia (~ 46,8 anos) e uma progressão mais lenta da doença¹¹³.
- O Tipo 4 é caracterizado por parkinsonismo dopa-respondente. Trata-se duma apresentação rara que associa sinais cerebelosos e parkinsonismo¹³⁴. Este tipo não está associado à dimensão das expansões nos alelos mutados.

Alguns autores sugeriram a individualidade de um tipo 5 com sintomatologia semelhante à paraprésia espástica hereditária, no entanto esta designação não foi aceite pela maioria da comunidade científica¹³⁷.

Devido à expressão fenotípica muito variada da DMJ, o seu diagnóstico torna-se difícil fora do enquadramento geográfico, o que implica que a confirmação molecular é mandatória para a confirmação do diagnóstico clínico¹²⁴.

Bases de dados internacionais

O *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM)¹³⁸ base de dados de referência dos genes humanos e fenótipos genéticos, tem uma entrada para a DMJ/SC3 (# MIM: 109150)¹³⁹ mas, a ORPHANET¹⁴⁰ tem quatro entradas para a DMJ: Doença de Machado-Joseph ORPHA 98757; Doença de Machado-Joseph tipo 1 ORPHA 276238; Doença de Machado-Joseph tipo 2 ORPHA 276241; Doença de Machado-Joseph tipo 3 ORPHA 276244, especificando os três tipos clínicos iniciais.

Caracterização clínica

A caracterização da doença, após o diagnóstico inicial é feita com recurso a métodos clínicos e exames complementares de diagnóstico, com destaque para:

- Exames neurológico e oftalmológico;
- Avaliações da linguagem, da deglutição (presença de disartria e/ou disfagia) e da marcha;
- Electromiografia e o estudo de condução nervosa (EMG/VCN) caso os sintomas periféricos estejam presentes para se avaliar o grau de envolvimento do sistema nervoso periférico^{141, 142};
- Ressonância magnética (RMN) do cérebro e da medula espinhal, na presença de ataxia invulgarmente grave ou de alterações motoras ou sensoriais.

As imagens cerebrais observadas nos doentes com DMJ revelam uma atrofia cerebelosa¹⁴³ e um alargamento do quarto ventrículo (alteração mais frequentemente observada) o que reflecte a atrofia do cerebelo e do tronco cerebral¹⁴⁴. O grau de atrofia do cérebro detectável por RMN é variável o que se relaciona com a grande variabilidade clínica observada (quanto maior a disfunção clínica maior o grau de atrofia total do tronco cerebral)¹⁴⁵. Rüb *et al.* em 2008, demonstraram que na DMJ, a degeneração é bastante difundida afectando o cerebelo, o tronco cerebral e os gânglios da base mas preserva o córtex cerebral¹⁴⁶. De Oliveira *et al.* em 2010, através da análise de textura da RMN, verificaram a presença de diferenças significativas nas imagens do núcleo caudado, tálamo, e putâmen entre doentes com DMJ e um grupo controle. Este achado poderá vir a permitir a detecção e quantificação das áreas cerebrais afectadas¹⁴⁷.

Idade média de início dos sintomas e sobrevida

A idade média do início dos sintomas é 40,2 anos¹¹³ com intervalo entre os 4 e os 70 anos¹⁴⁸. Em 1995 Maruyama *et al.* documentou a existência de uma correlação directa entre o tamanho do alelo expandido e a idade do aparecimento dos sintomas (quanto maior a expansão mais precocemente surgem os sintomas), que explica entre 50 a 80% da variabilidade da idade de início, dependendo da série de doentes considerada¹⁴⁹. Em 2010, Bettencourt *et al.* confirmaram numa série de doentes açorianos que a correlação entre a idade de início e o número de repetições CAG determinado no ADN genómico e no mARN, era respectivamente de cerca de 68 e 67%¹⁵⁰.

Uma vez mais, a partir dos cálculos dos indivíduos registados na base de dados do GAIN, Conceição Araújo determinou em 2012 que a idade média de início de sintomas no arquipélago dos Açores era de 38,99 anos, sendo que nas ilhas de S. Miguel e Flores era respectivamente de 36,49 e 42,26 anos. Estes dados estavam em conformidade com os resultados obtidos por Bettencourt *et al.* em 2008, em 176 doentes açorianos com DMJ cuja média de idade de início foi de $40,69 \pm 0,95$ anos, variando entre 5 e 70 anos.

Nesta série, os doentes referenciados da ilha das Flores tinham uma idade média de início de sintomas de $42,53 \pm 1,65$ anos, o que foi significativamente maior do que o total obtido quando excluídos este grupo de doentes¹²⁵ justificando, assim, que a média da idade de início dos sintomas aumenta quando se incluem os doentes das Flores.

Após o aparecimento dos primeiros sintomas a sobrevivência média, na DMJ é de cerca de 21 anos, variando entre 7 e 29 anos^{113, 151}.

Genética molecular e patogénese

Em 1993, Takiyama *et al.* situaram o locus da DMJ em 14q24.3-q32¹⁵² e em 1995 Kawaguchi *et al.* identificaram a mutação causadora da DMJ como uma expansão do triploto CAG na região codificante do gene *ATXN3* (anterior *MJD1*) localizado no referido locus¹⁵³.

Em 2001 foram sequenciados 11 exões no gene *ATXN3* estando a sequência de tripletos CAG localizada no exão 10¹⁵⁴ e, em 2009 numa amostra mais extensa foram descritos dois novos exões (6a e 9a)¹⁵⁵. Esta sequência tem normalmente entre 12 a 44 repetições CAG, enquanto na DMJ o alelo expandido tem entre 61 e 87 tripletos¹²⁴. Devido aos vários factores que intervêm na etiologia da DMJ, pode relatar-se apenas uma correlação grosseira entre o tipo clínico e o total de repetições CAG. Assim, o tipo 1 está associado com um maior número de repetições CAG nos alelos expandidos¹³³ e a presença de sinais piramidais é mais frequente nos indivíduos com maiores expansões¹⁵⁶. O tipo 2 está associado a uma vasta gama de alelos de repetição, a maioria dos quais estão no valor médio do intervalo de variação de alelos da doença. O tipo 3 está associado a um menor número de repetições CAG¹³³.

Os alelos com um total de tripletos de valor intermediário são raros havendo referências contraditórias na literatura. Em 2001, Maciel *et al.* encontraram indivíduos saudáveis com alelos de tamanho intermédio (51 CAG)¹²⁴, porém, Van Alfen *et al.* descreveram em 2001, uma família com 4 elementos com clínica de DMJ que tinham 53 ou 54 repetições CAG no gene *ATXN3*¹⁵⁷. Henry L. Paulson em 2007, justificou em parte esta variação pela diferença de penetrância dos alelos intermédios¹⁵⁸.

Em 2001 Ichikawa *et al.* descreveram cinco produtos do gene *ATXN3*, referentes a transcritos de diferentes dimensões¹⁵⁴ e em 2010 Bettencourt *et al.* encontraram 56 transcritos diferentes¹⁵⁵, demonstrando a elevada variabilidade transcricional deste gene. A ataxina-3 é a proteína codificada pelo gene *ATXN3* e está presente nos tecidos neuronais e não-neuronais¹⁵⁹. É constituída basicamente por 339 resíduos de aminoácidos e por um tracto poliglutaminico (tracto Poly-Q)¹⁵³. Riess *et al.* em 2008 consideraram que a ataxina-3 actuaria fisiologicamente como enzima desubiquitinante na via proteosómica das ubiquitinas¹⁶⁰. Foram também descritas outras funções da ataxina-3 nomeadamente o seu papel na organização do citoesqueleto celular e na diferenciação muscular¹⁶¹.

Paulson *et al.* em 1997 e Mauri *et al.* em 2006, consideraram que na forma mutante, quando o segmento poliQ da ataxina-3 atinge o limiar patológico (~ aos 50 resíduos de glutamina), a proteína passa a ter uma função neurotóxica que, como consequência, leva à morte celular neuronal selectiva através de um processo não totalmente compreendido^{159,162}.

Correlação genótipo-fenótipo. Aspectos particulares da caracterização genética**- Hereditariedade e penetrância**

A DMJ é uma doença autossómica dominante com penetrância “quase” completa, ou seja, 50% dos descendentes de um indivíduo portador da mutação vão receber o alelo mutado e, destes, 98% irão ter sintomas no decurso da vida ¹⁶³. Apesar da penetrância se considerar completa, ela exhibe um padrão dependente da idade. Por essa razão foram elaboradas tabelas de risco que prediziam a probabilidade da doença se manifestar com a idade ¹²⁵.

- Efeito de dosagem génica

Considera-se que o efeito de dosagem génica (ou seja que o aumento do número de cópias de um gene resulta num aumento do nível da sua expressão e consequentemente num aumento do produto génico) está presente na DMJ porque, os casos clínicos descritos de homozigotia têm um início de sintomas mais precoce e com maior gravidade ^{164,148}.

- Antecipação

O fenómeno da antecipação caracteriza-se por em gerações sucessivas existir uma diminuição aparente na idade de início da doença e um agravamento dos sintomas devido ao aumento da expansão CAG. O processo dinâmico das doenças de expansão de tripletos (instabilidade da região do gene ATXN3 que contém a expansão CAG) e a instabilidade da expansão entre gerações ¹⁶⁵ explicam este fenómeno. Os alelos normais são geralmente transmitidos sem modificações ¹²⁷, enquanto os alelos mais expandidos são instáveis na fase germinal, especialmente na meiose masculina ¹⁶⁶. Apesar do tamanho das repetições estar correlacionado com a precocidade da idade de início das manifestações clínicas, têm sido reportadas várias famílias com um grau de antecipação, por unidade de repetição, superior ao esperado ¹⁶⁷. A hipótese explicativa mais actual sugere a presença de uma acção associada de genes modificadores desconhecidos.

Também o ambiente intragénico tem sido implicado na modelação da instabilidade inter-geracional na DMJ ^{166,168}, através de fenómenos de associação inter-alélica da repetição CAG. Martins *et al.* em 2008, sugeriram, com base em haplótipos intragénicos de *single nucleotide polymorphisms* (SNPs), a interferência de fatores inter-alélicos e em cis, referindo que origens independentes da mutação apresentam comportamentos diferentes na instabilidade da repetição. Aparentemente o mecanismo está associado à reparação do ADN ¹⁶⁹.

- Mosaicismos gonadal e somático

A evidência de mosaicismo gonadal confirma-se pelo aumento das repetições nas meioses masculinas que condicionam um maior número de repetições CAG do gene ATXN3 ¹⁷⁰. O mosaicismo somático também está presente ^{170,171,172}.

- Produto do gene mutado

O gene ATXN3 codifica, como já foi referido, para a proteína ataxina-3. A maioria dos estudos sugere um mecanismo de proteína tóxica na etiologia da doença admitindo-se que a expansão do tracto poliglutamínico da ataxina-3 condiciona alterações do seu enrolamento conduzindo à agregação ¹⁷³.

A ataxina-3 selvagem encontra-se no citoplasma dos neurónios mas a mutante torna-se nuclear provocando o aparecimento, em muitas áreas cerebrais dos doentes com DMJ,

de inclusões intranucleares ¹⁷⁴. Segundo Schmidt *et al.* em 1998, estas inclusões são consequência do ganho tóxico de função na proteína mutante ¹⁷⁵. No entanto, os trabalhos neuropatológicos de Rüb *et al.* em 2006 ¹⁷⁶ entre outros, sugerem que estas inclusões não são directamente estruturas patogénicas e podem, em alternativa, ser o subproduto dos esforços neuronais para cercar proteínas anormais ¹⁷³.

Para além do efeito tóxico causado pela poliglutamina expandida é possível que a expansão CAG promova alterações ribossomais que conduzam à criação de sequências de proteínas alternativas ¹⁷⁷. Estudos na *Drosophila* sugerem ainda que independente dos efeitos proteotóxicos, a expansão CAG também poderá exercer toxicidade ao nível do ARN ¹⁷⁸. Em 2010, Bettencourt *et al.*, demonstraram uma elevada variabilidade nos transcritos do gene ATXN3, fornecendo uma base para posterior investigação sobre a contribuição do *splicing* alternativo para o processo patogénico na DMJ ¹⁵⁵.

- Desvio de segregação

Os trabalhos de Ikeuchi *et al.* em 1996, consideraram a existência de desvios à proporção mendeliana esperada na segregação dos alelos da DMJ, principalmente nas meioses masculinas, ou seja na DMJ existia um mecanismo de deriva genética (*meiotic drive*) ou um desvio de segregação (transmissão de um dos alelos numa proporção diferente da que seria esperada com base nas premissas mendelianas). Tal facto justificaria a ocorrência de uma proporção de descendentes afectados superior ao número de não afectados ¹⁷⁹ mas outros trabalhos, nomeadamente de Grewal *et al.* em 1999, mostraram a esperada segregação aleatória dos alelos ¹⁸⁰.

Bettencourt *et al.* em 2008, seguiram uma metodologia de análise das árvores genealógicas de doentes provenientes de famílias açorianas, tendo os resultados encontrados apontado para a segregação dos alelos mutados de acordo com as proporções mendelianas esperadas, pelo que este mecanismo poderá não ser relevante na DMJ, nem explicar a elevada prevalência da doença nos Açores ¹²⁵. Ainda no mesmo ano, Bettencourt *et al.* realçaram o impacto que a composição genotípica da amostra dos transmissores tem em estudos de desvio de segregação ¹²⁷.

- Genes modificadores

Uma vez que os mecanismos genéticos não conseguem explicar por completo nem a variação fenotípica nem a variação da data de início dos sintomas, poder-se-á pensar que existem genes capazes de modificar a patogénese da DMJ, ou seja, genes modificadores. A confirmação da sua existência é dificultada pelo pequeno número de doentes e pelo fenótipo progressivo da DMJ. Van de Warrenburg em 2005 referia que os factores familiares poderiam explicar a variância adicional na idade de início, indicando que os genes modificadores teriam um papel a desempenhar ¹⁸¹. Os estudos existentes sobre genes modificadores decorrem essencialmente na doença de Huntington ^{182,183} mas no contexto da DMJ merecem referência dois trabalhos:

1. A apolipoproteína E (ApoE) é uma proteína envolvida no armazenamento, transporte e metabolismo do colesterol e dos lípidos. O gene *APOE* (19q13.2) tem 3 alelos principais ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$, e $\epsilon 4$), que codificam para as isoformas E2, E3, E4. A ApoE 2 tem uma afinidade 50-100 vezes mais fraca que as ApoE3 e ApoE4 na ligação aos receptores de lipoproteínas de baixa densidade. No sistema nervoso central, a ApoE é secretada pelos astrócitos e constitui um importante mediador do colesterol e do

transporte de lípidos no cérebro, principalmente no transporte do colesterol a partir dos astrócitos para os neurónios.

Bettencourt *et al.* em 2011, mostraram que os indivíduos com o genótipo $\epsilon 2/\epsilon 3$ tinham um início de sintomas mais precoce em comparação com aqueles com o genótipo $\epsilon 3/\epsilon 3$ ou $\epsilon 3/\epsilon 4$. Nessa série de doentes, a presença de um alelo $\epsilon 2$ *APOE* associava-se a uma diminuição de quase 5 anos na idade de início. Ao combinar outros factores preditivos num modelo linear geral, a saber, a presença/ausência do alelo $\epsilon 2$ *APOE* com o número de CAG nos alelos expandidos, o modelo foi significativamente melhorado e a variância aumentou de 59,8 para 66,5%. Por outro lado, a presença do alelo $\epsilon 2$ foi associado a um início de sintomas antes dos 39 anos, pelo que se poderá concluir que o polimorfismo no gene *APOE* desempenha um papel modificador na expressão clínica da DMJ¹⁸⁴.

2. Considerando que o número de repetições CAG nos alelos expandidos explica apenas 50 a 75% da variação da idade de início dos sintomas, modificações nas regiões reguladoras 5' do gene *ATXN3* poderiam ter o potencial de influenciar os níveis de expressão e, em consequência, modular o fenótipo da DMJ¹⁸⁵. Nesse sentido, Bettencourt *et al.* em 2012 estudaram um fragmento contendo o *core* do promotor do núcleo (pequena sequência contígua de ADN que inicia a transcrição da polimerase 2 do ARN¹⁸⁶ e a região 5' não traduzida (UTR) em 186 doentes e 59 controlos (490 cromossomas), mas não encontraram alterações que justificassem qualquer variação funcional. Os resultados da análise de regressão sugeriram porém, que a origem geográfica, reflectindo causas ambientais e/ou outros factores populacionais específicos nomeadamente a existência de factores ligados ao sexo, uma vez que se constata que os indivíduos do sexo feminino têm manifestações mais tardias da doença, poderiam ter influência no efeito tóxico da expansão poliglutamínica nessa série de doentes¹⁸⁵.

Aconselhamento genético e teste preditivo

Uma vez conhecidas a alteração genética implicada na patogenicidade da DMJ, a expansão patológica de tripletos CAG no gene *ATXN3*, e a sua penetrância foi possível fazer o aconselhamento genético mais específico aos doentes com DMJ e identificar o estado de portador *versus* não-portador nos familiares em risco, antes do aparecimento dos sintomas, através dum teste genético preditivo.

Os testes preditivos realizam-se em situação de risco familiar, em adultos assintomáticos que desejam saber se têm ou não o gene mutado, ou seja, esclarecer o seu risco de desenvolver a doença. Muitas vezes, este conhecimento está associado à tomada de decisões pessoais a propósito da reprodução, questões financeiras e planeamento de carreira mas podem existir motivações diferentes incluindo simplesmente "a necessidade de saber"¹³³.

Em 2000, Harper *et al.* fizeram uma revisão da adesão ao teste preditivo na doença de Huntington do Reino Unido. Verificaram que 93,1% dos testes pedidos eram de indivíduos com 50% de risco, 58,3% dos quais do sexo feminino e que nos resultados obtidos 41,4% dos testes tinham alterações correspondentes à doença de Huntington¹⁸⁷.

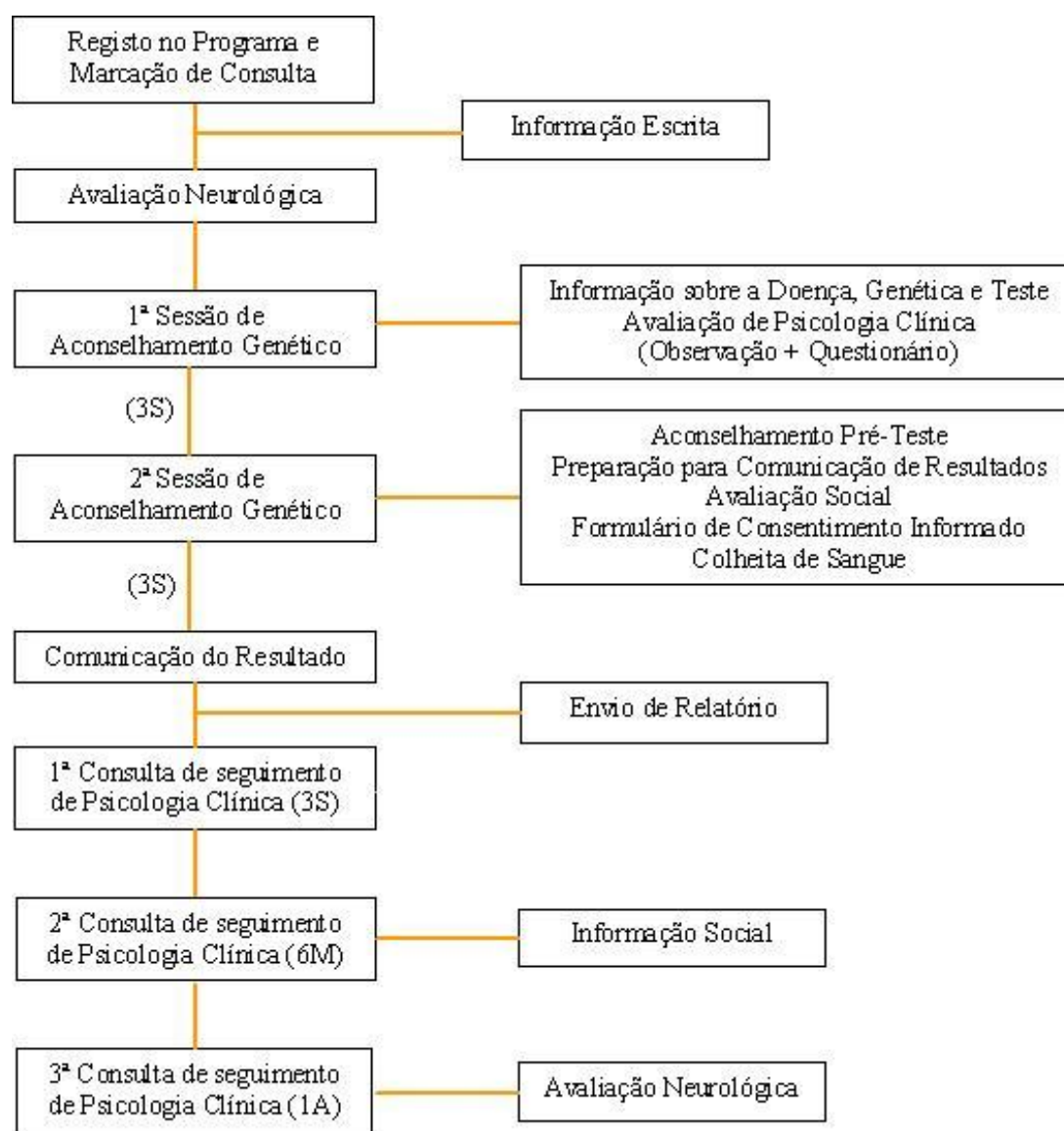
A estimativa da prevalência da doença de Huntington no Reino Unido varia entre 3 a 10 por 100000 indivíduos. Se aceitarmos 7,5/100000 como a prevalência aproximada e considerarmos a frequência de heterozigotia, que tem sido demonstrada ser cerca de 2,5

vezes a prevalência, o número de indivíduos com 50% de risco (dos quais metade vai ser provavelmente não afectada) será duas vezes este valor, ou seja, 37,5/100000 ¹⁸⁷. Se o total de indivíduos com 50% de risco, 37,5/100000, for projectado para a população do Reino Unido na faixa etária dos 15-64 anos (40 milhões de habitantes, extrapolado dos Censos de 1992 País de Gales e Inglaterra), então o número de indivíduos que reuniam as condições para solicitar o teste preditivo seria aproximadamente de 15000. Constatou-se porém, que o número absoluto de testes realizados em sujeitos com 50% de risco foi de 2722, o que representou cerca de 18% dos indivíduos que poderiam solicitar o teste preditivo. Este valor de adesão (18%) era comparável com a experiência da maioria dos centros envolvidos ¹⁸⁷. Assim, na sequência dos resultados obtidos, os autores concluíram que o teste pré-sintomático para a doença de Huntington poderia ser incorporado com sucesso nas actividades do Serviço Nacional de Saúde e poderia servir como paradigma para uma abordagem comparável noutras doenças genéticas em que exista um teste preditivo exequível ¹⁸⁷.

Um estudo retrospectivo realizado na Alemanha entre 1993 e 2004, que analisou alterações no processo de decisão para realizar o teste preditivo para a doença de Huntington, verificou que no início do processo de orientação a maioria dos indivíduos (71%) quis fazer uso do teste, no entanto, o pedido de realização de teste preditivo diminuiu de 67 para 38% ao longo dos anos ¹⁸⁸.

Em Portugal, o Programa Nacional de Teste Preditivo e Aconselhamento Genético na DMJ coordenado pelo Professor Doutor Jorge Sequeiros, constituiu o primeiro esforço para implementar o teste preditivo e o diagnóstico pré-natal para a DMJ, a nível nacional ¹⁸⁹. O protocolo relativo às avaliações propostas e o seguimento clínico após entrega de resultados foi baseado no Programa de Teste Preditivo e Aconselhamento Genético para a Doença de Huntington ^{190,191}. Foi considerada como premissa prévia o conhecimento pelos indivíduos envolvidos que, em qualquer altura, os candidatos poderiam interromper o programa ¹⁹. Em 1996 foi divulgada a metodologia de trabalho para ser aplicada pelas diferentes equipas que em Portugal prestavam cuidados a famílias com DMJ.

Os critérios de inclusão no Programa Nacional de Teste Preditivo e Aconselhamento Genético na DMJ incluem os indivíduos de risco genético *a priori* de 50% que pela história familiar, sejam assintomáticos, desejem obter informação genética, tenham pelo menos 18 anos e sejam capazes de dar o seu consentimento informado ¹⁹.

1996----- Protocolo Geral de Aconselhamento Genético e Teste Preditivo na DMJ

Sequeiros, 1996

- Protocolo Adaptado de Teste Preditivo e Aconselhamento Genético

Os requisitos propostos no Protocolo Geral de Aconselhamento Genético e Teste Preditivo na DMJ¹⁹, principalmente o número de consultas e o intervalo temporal entre as mesmas não eram, em grande parte, aplicáveis à realidade açoriana, onde nem o clima (a garantia de mobilidade aérea só existe no Verão) nem a geografia (arquipélago de nove ilhas com distância de 602 Km entre o extremo mais ocidental, ilha das Flores e o mais oriental, ilha de Santa Maria) permitiam esse tipo de seguimento.

Assim, em 1997, o GAIN propôs fazer uma investigação com o objectivo de (1) avaliar o nível de conhecimento sobre a doença, (2) estimar o nível esperado de pedidos de realização do teste preditivo, e (3) analisar as intenções dos indivíduos em risco sobre suas decisões reprodutivas, através dum inquérito às famílias açorianas com DMJ. Os resultados indicaram que 83,3% dos indivíduos em situação de risco tinha intenção de realizar o teste preditivo e que 77,8% faria diagnóstico pré-natal se a situação se

colocasse. Destes últimos, 36,1% interromperia a gravidez se confrontado com um resultado alterado do teste genético realizado no feto¹⁹².

Na sequência das respostas ao inquérito, foi considerado que:

- Embora o comportamento na situação concreta pudesse vir a revelar-se diferente das intenções reveladas pelos indivíduos em risco, com base exclusivamente nos resultados deste estudo poder-se-ia estimar que o pedido de realização do teste preditivo para a DMJ seria muito alto.
- As intenções expressas pareceram também indicar que o diagnóstico pré-natal seria considerado útil nas decisões reprodutivas¹⁹².

Depois de avaliada a motivação nas famílias açorianas com DMJ para a implementação do teste preditivo, o GAIN elaborou o Protocolo Adaptado de Teste Preditivo e Aconselhamento Genético na DMJ.

Os critérios de selecção de indivíduos em risco elegíveis para inclusão no protocolo adaptado abrangeram familiares em risco de indivíduos com o diagnóstico clínico e/ou molecular de DMJ, maiores de 18 anos, sem doença clínica e residentes na Região Autónoma dos Açores¹⁹³.

A maioria dos candidatos à realização do teste preditivo pertencia a famílias açorianas com genealogia efectuada¹³⁰.

Os candidatos eram encaminhados, pelos médicos de família, para as consultas de neurologia e psicologia. Após avaliação neurológica era emitida uma pequena informação relativa à condição clínica: presença ou ausência de sinais ou sintomas de DMJ. Realizava-se posteriormente uma avaliação psicológica e, apenas no caso de se tratar de um indivíduo em risco, era redigido um relatório sobre existirem ou não condições psicológicas para realizar o teste preditivo.

Seguia-se uma consulta de Genética onde era fornecida informação adicional sobre a doença, o teste genético e as consequências que decorriam dos resultados encontrados incluindo a nível reprodutivo. Se, após a informação o candidato mantivesse o desejo de realizar o teste preditivo (TP) era pedido que tivesse um período de reflexão de 3 dias antes de nova consulta de Genética onde assinaria o consentimento informado. O primeiro conjunto de consultas (Neurologia, Psicologia e Genética Médica) era realizado no mesmo dia ou com intervalo máximo de dois dias.

Na segunda consulta de Genética era programada a data de colheita de sangue (nunca antes de 3 semanas) para realizar o estudo molecular e, os candidatos eram novamente informados que deveriam reflectir uma vez mais na decisão tomada. Após a colheita do material biológico a entrega de resultados decorria numa terceira consulta de Genética aonde era feito o aconselhamento genético (AG) adequado e reiterada a informação reprodutiva. De notar que entre a colheita de material e a consulta para entrega de resultados decorriam pelo menos três meses. As consultas de seguimento psicológico (qualquer que fosse o resultado do TP) eram programadas para um intervalo de três semanas, três meses e um ano após a entrega do resultado do teste genético.

Os processos da consulta de Genética (contendo o registo dos resultados moleculares) são mantidos num arquivo reservado.

A aplicação do Protocolo Adaptado de Teste Preditivo e Aconselhamento Genético na DMJ tem cumprido rigorosamente, desde a sua implementação, os requisitos indicados.

1998----- Protocolo Adaptado de Aconselhamento Genético e Teste Preditivo na DMJ



GAIN 1998

- Adesão ao teste preditivo nos Açores

Numa análise retrospectiva correspondente ao período que decorreu entre 1996 e 2007, verificou-se que a adesão ao teste preditivo na Região Autónoma dos Açores foi de 47% com relevância para a ilha das Flores onde a adesão observada atingiu os 82% ¹⁹³.

A partir do cálculo da prevalência da DMJ nos Açores realizado por Bettencourt *et al.* em 2008 (1/3472) foi possível determinar que o número estimado de indivíduos com 50% de risco era de 198 para a Região Autónoma dos Açores ¹²⁵.

Seguimento das famílias e terapêutica

- Terapêutica farmacológica

O tratamento da DMJ continua limitado a medidas de suporte uma vez que ainda não foi descoberta nenhuma medicação específica que atrase o curso da doença ¹⁹⁴. Idealmente seria necessário compreender a patogénese para se encontrar a terapêutica etiológica. A intervenção no mecanismo de inativação da expressão do alelo expandido (mutado) do gene ATXN3 parece ser uma estratégia terapêutica promissora. A primeira etapa para a concretização seria conseguir distinguir o alelo mutado do alelo selvagem.

Em 2008, Alves *et al.* demonstraram que a inativação do alelo específico da ataxina-3 diminuiu significativamente a gravidade das alterações neurológicas associadas com a DMJ. Uma vez confirmado que um único polimorfismo de nucleótidos (SNP) estava presente em mais de 70% dos doentes com DMJ, Alves e colaboradores investigaram se esse SNP poderia ser utilizado para distinguir o alelo mutado do normal e assim inactivar a ataxina-3 mutada selectivamente. Para tal foram utilizados vectores lentivirais e foi demonstrada uma inativação da ataxina-3 mutante *in vitro* e num modelo de rato de DMJ. No modelo animal, a inativação do alelo mutado de ataxina-3 diminuiu significativamente a gravidade das alterações neuropatológicas associadas com DMJ ¹⁹⁵.

Estes dados parecem indicar que o ARN de interferência (ARNi) tem potencial para ser utilizado no tratamento da DMJ e constituem a primeira indicação do silenciamento do alelo-específico no sistema nervoso central ¹⁹⁵. Em 2009, Hu e colaboradores utilizaram oligómeros anti-sentido (*via antisense oligomers*) que discriminam entre os alelos CAG expandidos e os tipo selvagem que inibem a expressão da proteína mutante ataxina-3 em células em cultura. Os oligómeros anti-sentido que discriminam entre os genes de tipo selvagem e mutante com base no comprimento de repetição podem oferecer novas opções para o desenvolvimento de tratamentos para DMJ, doença de Huntington e outras doenças hereditárias com patogénese semelhante ¹⁹⁶.

Estes trabalhos revelaram-se uma abordagem promissora para o tratamento das doenças do sistema nervoso central com hereditariedade autossómica dominante, no entanto ainda é necessário percorrer um longo caminho.

Na ausência de terapêutica etiológica, na prática clínica são utilizados vários fármacos que estão associados a melhoria da sintomatologia na DMJ:

- a) Os sintomas extrapiramidais (que se assemelham à doença de Parkinson) melhoram com a utilização de levodopa ou agonistas dopaminérgicos ¹⁹⁷
- b) A toxina botulínica tem sido utilizada para tratar a distonia e a espasticidade ¹⁹⁸
- c) Os antidepressivos são indicados para controlo da depressão ¹⁹⁹
- d) A tandospirona (agonista 5-HT1A) foi associada à melhoria dos sintomas depressivos, ataxia, insónia e dor nos membros inferiores ²⁰⁰ e, posteriormente foi verificada melhoria da ataxia nalguns doentes ²⁰¹.
- e) A carbamazepina e o magnésio têm indicação na presença de câimbras ¹⁹⁴

A lamotrigina, aparentemente, proporcionou uma melhoria da ataxia axial precoce mas este efeito não foi confirmado por todos os autores ²⁰³.

- Medidas gerais de suporte e a figura do cuidador

Como foi referido por Paulson em 2011 e verificado na prática clínica, a terapia não farmacológica é importante na DMJ. Embora se reconheça que nem o exercício nem fisioterapia atrasem a progressão da ataxia ou a debilidade muscular, estas actividades ajudam a manter a independência e dão um reforço psicológico positivo aos doentes. A dieta deverá ser adaptada quando existe disfagia e os suplementos vitamínicos são considerados como uma mais-valia pela maioria dos doentes. Da mesma forma a fonoaudiologia e os dispositivos de comunicação são úteis na presença de disartria¹³³ e os óculos prismáticos na presença de diplopia²⁰².

Teo *et al.* em 2004, relataram experiências com a anestesia local, aplicadas como alternativas devido aos problemas associados à anestesia geral nos doentes com DMJ²⁰⁴. Podem ser necessárias adaptações do domicílio de que são exemplo barras de apoio, assentos sanitários elevados e rampas para acomodar cadeiras motorizadas¹³³.

Segundo José Navarro Gongora, em 2004, os cuidadores não profissionais de pessoas em situação de dependência são os indivíduos, familiares e amigos, que apoiam uma pessoa com dependência e asseguram as ajudas indispensáveis à realização das actividades da vida diária, o que inclui as necessidades básicas e as derivadas da sua condição de dependência. Embora todos os membros de uma família possam prestar apoio, a forma como a carga e as responsabilidades são partilhadas, recaem geralmente em maior proporção, sobre o cuidador principal.

Assim, o cuidador será na maioria dos casos o membro da família que se ocupa do apoio ao familiar com dependência, assumindo um maior grau de responsabilidade nos cuidados, em tempo e esforço investido e na tomada de decisões. Este conjunto de acções e de responsabilidades poderá ser extenuante, dependendo de factores como a gravidade da doença, os apoios existentes, o grau de renúncia a projectos pessoais e a capacidade de resistência ao desgaste físico e/ou psicológico. Este papel é adscrito culturalmente, o que significa que habitualmente está associado a um indivíduo do sexo feminino²⁰⁵.

- Projectos internacionais de investigação e ensaios clínicos

Projecto Rumo à compreensão do processamento de proteínas patológicas e sua toxicidade na Doença de Machado-Joseph (PPPT-MJD)

O Consórcio Internacional de Investigação para as doenças raras (*The International Rare Disease Research Consortium - IRDiRC*) financiou em 2012 o projecto “*Towards the understanding of pathological protein processing and toxicity in Machado-Joseph Disease*”, constituído por uma parceria de quatro países: Israel, Holanda, Alemanha e Portugal. O projecto tem por objectivo compreender o mecanismo através do qual a ataxina-3 mutada é processada na célula, como é que esta proteína maioritariamente citoplasmática passa a ter uma expressão nuclear, que outros factores genéticos predisponentes determinam a gravidade da doença e qual é a relação entre as inclusões nucleares neuronais (NNI), a toxicidade e a via de degradação autofágica. Para conseguirem estas respostas os autores propõem-se combinar as últimas técnicas de cultura celular com estudos bioquímicos, neurogenéticos, de imagem e modelos animais, utilizando nomeadamente células estaminais pluripotentes induzidas e utilizando estudos de imagem de alta resolução em células vivas que irão permitir determinar em tempo real da agregação e proteotoxicidade. Os autores esperam ainda

que este consórcio permita obter novos conhecimentos sobre os mecanismos patológicos da DMJ ²⁰⁶.

Ensaio Clínico

Dos vários ensaios clínicos referidos na literatura relativos à DMJ/SCA3, três merecem destaque pelo seu perfil terapêutico:

1. Estudo Piloto de Segurança e Eficácia do Carbonato de Lítio em doentes com Ataxia Espinocerebelosa Tipo 3

Premissa científica: o efeito de lítio num marcador alterado no início do curso da patogénese da SCA1, acoplado ao seu efeito positivo sobre várias medidas comportamentais e neuropatológicas do hipocampo num modelo de doença autêntica, fazem dele um excelente candidato para o tratamento de doentes com SCA1 ²⁰⁷. Uma vez que o lítio mostrou exercer efeitos neuroprotetores numa variedade de condições, possivelmente afectando a expressão do gene, Kei Watase *et al.*, em 2007 testaram a eficácia do tratamento de lítio em ratinhos transgénicos para a Ataxia Espinocerebelosa Tipo 1 (SCA1). A terapia melhorou as funções neurológicas e a arborização dendrítica do hipocampo na SCA1 ²⁰⁷. O presente ensaio teve como objectivo averiguar se o efeito neuroprotetor encontrado para outras doenças também se verifica na DMJ. Em Abril de 2013 não existiam resultados publicados na literatura.

2. Estudo para determinar a segurança e tolerância da Vareniclina no tratamento da Ataxia Espinocerebelosa Tipo 3

Premissa científica: a vareniclina, droga usada no tratamento do tabagismo, é um agonista parcial dos receptores nicotínicos neuronais $\alpha 4\beta 2$ da acetilcolina. Porém, os efeitos secundários graves registados com a sua utilização e a falta de dados sobre a toxicidade a longo prazo, obrigam a uma avaliação sistemática. O presente estudo propõe-se testar se a vareniclina é segura e potencialmente eficaz numa coorte heterogénea de doentes adultos com DMJ. Relativamente aos resultados, Zesiewicz *et al.* em 2012, verificaram existir uma melhoria significativa nos sintomas axiais e nos movimentos rápidos alternados em doentes com DMJ (escala SARA) com boa tolerância à vareniclina ²⁰⁸. No entanto Connolly *et al.* em 2012, referem que utilizando doses semelhantes o fármaco foi mal tolerado tendo demonstrado poucas alterações a nível da clínica ²⁰⁹.

3. Estudo para determinar a Segurança e Eficácia da Imunoglobulina intravenosa no tratamento da Ataxia Espinocerebelosa

Premissa científica: trata-se dum estudo preliminar para determinar a segurança e eficácia de imunoglobulina intravenosa no tratamento da ataxia espinocerebelosa. Os investigadores pretendem avaliar as alterações clínicas da DMJ, antes e após o tratamento. Tekeguchi *et al.* em 2006, relataram que algumas formas de atrofia cerebelosa progressiva podiam estar associadas a anomalias imunitárias, tendo obtido melhorias relativas em doentes com atrofias hereditárias, sugerindo que não só doentes com atrofias esporádicas mas também alguns com atrofias hereditárias podiam responder à terapia ²¹⁰. Também Nanri *et al.* em 2009, relataram melhorias com a utilização da imunoglobulina num paciente com DMJ ²¹¹.

- Diagnóstico pré-natal e diagnóstico pré-implantação

Após a identificação da alteração genética, o diagnóstico pré-natal (DPN) para a DMJ através do teste genético tornou-se uma realidade. É feito a partir de vilosidades

coriônicas, colhidas entre as 10 e as 12 semanas de gestação ou do líquido amniótico obtido por amniocentese entre as 13 e as 16 semanas de gestação. Do material colhido é extraído ADN e pesquisada a presença da expansão de tripletos CAG no gene *ATXN3*. Em 1998 foi publicado o primeiro caso de DPN para a DMJ realizado em Portugal ²¹².

O Diagnóstico Pré-Implantação (DPI) é o diagnóstico genético feito numa célula única embrionária obtida a partir de técnicas de procriação medicamente assistida: fertilização *in vitro*/microinjecção intracitoplasmática com espermatozóide único (FIV/ICSI) seguido de transferência/congelamento de embriões seleccionados. Em 2004 Drüsedau *et al.* publicaram o primeiro caso de DPI para a DMJ ²¹³ e, actualmente, o DPI está disponível para as famílias em que o diagnóstico foi confirmado por teste genético molecular ¹³³.

De acordo com a literatura científica, os pedidos para a realização de exames pré-natal para doenças genéticas de início tardio, como a DMJ, não são comuns. No entanto, se tal facto já foi comprovado para o DPN, em relação ao DPI ainda não existem números que nos permitam tirar conclusões ¹³³. Esta problemática, principalmente quando está em causa a interrupção médica da gravidez (IMG) levanta questões muito delicadas aos casais, que as verbalizam maioritariamente de duas formas:

“Tive uma boa vida até agora. Porque não dar a mesma hipótese ao meu filho?”

“Será que quando aparecerem os sintomas da doença já existirá terapêutica?”

Apesar dos resultados das respostas aos inquéritos relativos ao DPN realizados pelo GAIN, nas ilhas de S. Miguel, Pico e Flores, que, em 1997 perguntavam especificamente qual a atitude perante a confirmação do estado de portador da mutação no feto ²¹⁴, e apesar de não existir um registo completo dos casos, o pedido de DPN nestes 15 anos foi muito reduzido, apenas 3. Dois dos casais depois da confirmação do estado de portador do feto recusaram prosseguir para IMG. De notar, porém, que estes resultados poderão não ser totalmente esclarecedores, uma vez que a maioria dos indivíduos que fez teste preditivo já tinha filhos.

Estes dados ilustram a necessidade de continuar a reflexão ética sobre as escolhas dos casais e a informação que deve ser dada pelos prestadores de cuidados de saúde. No sentido de proporcionar o máximo de informação prévia à decisão de uma gravidez, o GAIN, desde 2007 tem procurado informar através de entrevistas todos os indivíduos e casais portadores de DMJ sobre a possibilidade de realização de DPN/DPI e os respectivos riscos.

- GAIN e o seguimento das famílias açorianas

Nos últimos dezanove anos o GAIN manteve uma actividade assistencial constante no que respeita ao acompanhamento das famílias com DMJ através do seguimento dos doentes, do apoio psicológico, do AG e da aplicação do Protocolo Adaptado, da resposta laboratorial atempada e da informação e coordenação do DPN/DPI.

Esse seguimento traduziu-se, em deslocações anuais às várias ilhas do arquipélago (S. Miguel, Flores, Pico, Faial, Graciosa e Terceira) onde vivem famílias com DMJ e ao contacto directo com os problemas que essas famílias enfrentam (clínicos, psicológicos,

económicos, sociais), assim como as dificuldades e limitações que os prestadores de cuidados de saúde e os técnicos de apoio social se deparam.

Das vivências referentes às deslocações verificou-se que:

- As realidades culturais têm particularidades únicas que não podem ser ignoradas na aplicação de qualquer intervenção/ programa.
- Os laços de confiança e respeito entre as equipas de investigação, as famílias e os técnicos locais são premissas obrigatórias para a obtenção de resultados satisfatórios.
- As consequências psicológicas a curto e a longo prazo da aplicação do protocolo adaptado exemplificadas nos trabalhos de Gonzales *et al.* ainda deverão ser objecto de avaliação pormenorizada.

Em 2004, Gonzalez *et al.* fizeram uma análise sobre as consequências da implementação do teste preditivo para a doença de Machado-Joseph nos Açores (um ano após a divulgação dos resultados). Mesmo perante valores elevados de adesão ao Protocolo Adaptado de AG e TP na DMJ elevados (20,7%), particularmente na ilha das Flores (35,8%), após a aplicação de várias escalas de depressão e ansiedade, verificou-se que o resultado do teste não causou uma diminuição no bem-estar psicológico dos indivíduos testados e paradoxalmente, na ilha das Flores, o protocolo funcionou como uma fonte de libertação do estigma (paradoxos das comunidades “face-to-face”) ²¹⁵.

Em 2012, Gonzalez *et al.* fizeram uma avaliação sobre os resultados a longo prazo (5 anos) dos indivíduos com TP com expansão de tripletos CAG para a DMJ relativamente ao bem-estar psicológico e à satisfação familiar. Aproximadamente 50% dos indivíduos avaliados já apresentava sintomatologia e os resultados das escalas aplicadas foram dependentes do aparecimento do primeiro sintoma: 50% demonstraram ter bem-estar psicológico e respectivamente 28,9% e 23,7% apresentavam *scores* de *stress* moderado e grave. As razões evocadas para a realização do TP não mostraram ter impacto no bem-estar psicológico. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre participantes por ilha de origem (S. Miguel *versus* Flores). Os resultados indicam que o bem-estar psicológico e a satisfação familiar precisam de ser monitorizados em portadores com a presença da mutação DMJ confirmada. A implementação de estudos de aceitação, após a realização de TP, bem como o desenvolvimento de acções de formação de aceitação poderão ser mais-valias na prevenção de dano psicológico ²¹⁶.

- As consequências relativas às atitudes reprodutivas na sequência da aplicação do Protocolo Adaptado foram avaliadas através da aplicação de um inquérito. Os resultados preliminares, ainda não publicados, mostraram que 30% dos inquiridos referiram que fariam DPN e consequente IMG mas prefeririam DPI e 80% faria DPI, se gratuito.

Em 2012 as prioridades do GAIN, que incluíam prestadores de cuidados de saúde e famílias foram:

- Informar o risco familiar nas gestações em curso de elementos de famílias com DMJ.
- Dar continuidade ao esclarecimento nos familiares de risco sobre DPN e sobre DPI.
- Sensibilizar as famílias com DMJ da necessidade de colheita de material biológico para a investigação de uma possível terapêutica da DMJ.
- Dar visibilidade ao impacto social das famílias destacando o papel do cuidador.

- Dar visibilidade às expectativas dos doentes e das famílias

Do trabalho desenvolvido pelo GAIN relativamente à vertente assistencial foi possível concluir que:

- A adesão e a aparente satisfação verificadas permitem considerar o Protocolo Adaptado como um bom exemplo de programa de Saúde Pública.
- A aplicação do Protocolo Adaptado na vertente do DPI deverá ser pensado como uma intervenção clínica apoiada pelo Serviço Nacional de Saúde (SNS).
- É necessário informar as autoridades regionais e nacionais sobre o interesse e as vantagens da manutenção da base de dados relativa à DMJ.
- Os protocolos de reavaliação irão contribuir para a compreensão do comportamento das famílias com uma doença hereditária de expressão tardia, com marcado interesse científico e social.
- O trabalho de equipa e o conhecimento das diferentes realidades culturais são fundamentais para a concretização dos objectivos de um projecto de Saúde Pública com estas características.
- O GAIN irá desenvolver trabalhos no sentido de identificar as dimensões do que os doentes e as famílias consideram como necessidades e expectativas a serem concretizadas pelo SNS e quais os apoios sociais que os doentes e as famílias carecem.

Legislação Regional sobre Doença de Machado-Joseph

No jornal oficial da Região Autónoma dos Açores existem 5 entradas para a DMJ:

1. Resolução da Assembleia Legislativa Regional dos Açores N.º 5/1990/A, de 4 de Maio. Série I, N.º 21, de 22 de Maio de 1990 especifica que “... o Governo Regional actue no sentido de colher os elementos necessários à determinação do grupo de indivíduos atingidos pela doença do Machado e torne as medidas adequadas ao aconselhamento tendente à sua prevenção”.
2. Decreto Legislativo Regional N.º 21/1992/A, de 21 de Outubro. Série I, N.º 44, de 29 de Outubro de 1992 que estabelece medidas de apoio aos doentes portadores da doença do Machado.
3. Decreto Regulamentar Regional do Governo Regional dos Açores N.º 9/1993/A, de 6 de Abril. Série I, N.º 16, de 22 de Abril de 1993 que regula a protecção especial prevista no Decreto Legislativo Regional N.º 21/1992/A, de 21 de Outubro.
4. Declaração de Rectificação da Presidência do Conselho de Ministros N.º 28/1993, de 8 de Abril. Série I, N.º 14, de 8 de Abril de 1993 “... de ter sido rectificado o Decreto Legislativo Regional n.º 21/92/A, da Região Autónoma dos Açores, que estabelece medidas especiais de apoio aos doentes portadores de doença Machado Joseph, publicado no Diário da República, n.º 243, de 21 de Outubro”.
5. Decreto Legislativo Regional da Assembleia Legislativa da Região Autónoma dos Açores N.º 20/2009/A, de 30 de Novembro. Série I, N.º 187, de 3 de Dezembro de 2009 que determina as medidas de apoio aos indivíduos portadores da doença de Machado-Joseph.

Associação Atlântica de Apoio aos Doentes de Machado-Joseph

A Associação Atlântica de Apoio ao Doente de Machado-Joseph (AAADMJ) é uma Instituição Particular de Solidariedade Social que “... tem por missão a representação e

defesa dos interesses gerais e colectivos dos portadores da doença de Machado-Joseph e seus familiares”.

Fundada em 1996, tem desde 2002, procurado desenvolver estratégias no âmbito do projecto “Rede de Suporte Social Machado-Joseph”, promovido pelo Instituto de Acção Social e financiado pela Direcção Regional da Solidariedade e Segurança Social e pelo Comissariado Regional do Sul da Luta Contra a Pobreza. Estas valências permitiram à AAADMJ oferecer aos doentes, familiares e cuidadores apoio psicológico e apoio social (informação sobre legislação, apoios e direitos específicos da DMJ e outros). Tem ainda uma linha telefónica de apoio e um centro de actividades e constitui-se como o principal elo entre os doentes, as famílias e a comunidade²¹⁷.

II. Objetivos

II. OBJECTIVOS

A dissertação procura caracterizar, em termos epidemiológicos, as doenças raras na ilha de S. Miguel. A população nesta ilha corresponde a cerca de metade da existente na Região Autónoma dos Açores. Por outro lado, o Hospital do Divino Espírito Santo (HDES) é o hospital de maior diferenciação da Região e destino da referência mais complexa das estruturas da Saúde. Por ser um espaço insular, ainda que moderno e com vias fáceis de mobilidade de acesso interno e para o exterior, pode antecipar-se especificidades na epidemiologia de algumas destas doenças. O estudo vai procurar dar resposta a esta questão.

A investigação foi desenhada com uma finalidade e a quatro objectivos específicos.

Finalidade

1. Caracterizar em termos epidemiológicos os doentes e as famílias com doença rara de etiologia genética na ilha de S. Miguel

Objectivos específicos

1. Identificar os doentes com doença rara de etiologia genética na ilha de S. Miguel;
2. Caracterizar os doentes identificados e as suas famílias;
3. Descrever as doenças raras de etiologia genética na ilha de S. Miguel;
4. Identificar e caracterizar os agregados de doentes e famílias com doença rara (*clusters* geográficos)

III. Material e Métodos

III. MATERIAL E MÉTODOS

1. Tipo de Estudo

A investigação tem características exploratórias admitindo que ainda são escassos os estudos realizados na área das doenças raras de base comunitária, pelo que não existe ainda um conhecimento científico sedimentado. Considera-se como estudo exploratório, na perspectiva de Sampieri *et al.*, porque “tem como objectivo estudar um tema ou problema de pesquisa pouco estudado, do qual se tem muitas dúvidas ou não foi abordado antes. Serve para nos familiarizarmos com fenómenos relativamente desconhecidos. Raramente constitui um fim em si mesmo. Determina tendências, áreas ou dá o tom para futuras pesquisas mais elaboradas e rigorosas” ²¹⁸.

Trata-se de um estudo observacional, descritivo e transversal pois identifica e caracteriza os doentes raros num espaço geográfico delimitado, num determinado momento de observação. Observacional porque “não envolve intervenção activa, contempla exclusivamente observação...” ²¹⁹, descritivo porque “pretende, unicamente, descrever as características da população, através da descrição das variáveis em estudo, sem se preocupar em estabelecer relações entre estas” ²²⁰ e transversal porque “todas as medições são feitas num único “momento”, não existindo, portanto, período de seguimento dos indivíduos” ²²¹.

2. População do estudo

2.1. Universo

A população do estudo foram os indivíduos residentes na ilha de S. Miguel nos momentos de observação pelo investigador (137830 habitantes de acordo com os resultados preliminares do censo de 2011 ²⁵), relativamente ao primeiro objectivo específico.

2.2. Amostra

A. Doentes com doença rara

A amostra da investigação é constituída pelos doentes com doença genética rara que foram identificados durante o trabalho de campo. A pesquisa foi alargada e recorreu a quatro fontes principais para identificar os doentes. Incluiu doentes seguidos numa consulta especializada de Genética Médica, referenciados por médicos do Serviço Regional de Saúde; doentes referenciados ao Hospital de Dona Estefânia (HDE) em Lisboa; fetos com diagnóstico pré-natal de doença rara e doentes com DMJ estudados pelo GAIN. A especificação da origem dos doentes da amostra encontra-se descrita com pormenor adiante.

A heterogeneidade da origem da informação explica-se pela natureza das doenças raras que podem ser identificadas em etapas diferentes do ciclo de vida, e em contextos variados da prestação de cuidados de saúde. E era do maior interesse que se fosse o mais exaustivo possível, para se identificar o maior número possível de casos com doença rara.

Adicionalmente foram estudados familiares de doentes, que não eram portadores de doença rara, por se considerar que o estudo de algumas variáveis poderia contribuir para melhor caracterizar os doentes ou identificar uma melhor metodologia de estudo dos doentes com doença rara e respectivas famílias.

A.1. Consulta de Genética do HDES

Foram identificados a partir da Consulta de Genética do Hospital do Divino Espírito Santo (HDES) em Ponta Delgada entre 2001 e 2010. Com efeito, em 2001 foi estabelecido um protocolo de colaboração entre os hospitais Dona Estefânia e Divino Espírito Santo para a realização de consultas de Genética Médica e de consultadoria nesta especialidade, com periodicidade variável, de acordo com as necessidades daquele hospital. A actividade foi sempre assegurada pela autora desta dissertação.

A distribuição anual de consultas realizadas após referenciação por ano civil (n=1149), está especificada no quadro 1.

Quadro 1 - Consultas de Genética Médica efectuadas no HDES (2001-2010)											
Ano	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	Total
1ª Consulta	2	4	24	23	29	48	102	80	124	146	582
Consulta de seguimento	8	14	16	13	20	51	90	63	98	184	557
Total	10	28	40	36	49	99	192	143	222	330	1149

Do total dos 582 indivíduos atendidos na Consulta de Genética como primeira consulta, foram seleccionados para a amostra 159 doentes com doença genética rara incluindo 25 indivíduos com teste pré-sintomático com expansão patológica de tripletos para a DMJ (teste preditivo alterado).

A.2. Registos hospitalares do HDE

O HDE tem constituído nas últimas décadas um dos destinos principais da referenciação da patologia mais complexa da Região Autónoma dos Açores para as estruturas do Continente. Por esta razão, foi feita a revisão dos processos clínicos de doentes cuja morada indicava serem residentes na ilha de S. Miguel, entre os anos 2001 e 2010. Por estes dados não estarem disponíveis num suporte informático adequado para este intervalo de tempo, todos os processos foram requisitados ao Arquivo do HDE e revistos individualmente. Os dados apurados encontram-se representados no quadro 2 (informação do Serviço de Informática do HDE).

Quadro 2 – Origem dos processos clínicos dos doentes do HDE residentes na ilha de S. Miguel entre 2001 e 2010	
Bloco Operatório	152
Consulta Externa	427
Hospital de Dia	23
Internamento	272
Urgência	200
Realizaram apenas MCDT	14
Total	1088

As 1088 referências hospitalares reportavam-se a 546 casos, dos quais 209 indivíduos foram incluídos na amostra por terem doença rara de acordo com os critérios definidos e por o processo clínico estar devidamente organizado. Destes, 204 eram doentes e 5 eram

fetos, que foram estudados com os restantes fetos, como se verifica adiante. Estes casos seleccionados, não foram posteriormente revistos na Consulta de Genética do HDES.

Foram excluídos 330 registos hospitalares por não cumprirem os critérios de inclusão e 7 registos hospitalares por terem informação incompleta.

A.3. Fetos com doença rara

A revisão do registo das amniocenteses realizadas no Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do HDES entre 2001 e 2010 e a verificação dos respectivos processos clínicos permitiram reconhecer 36 fetos com doença rara com diagnóstico no período pré-natal. A partir de registos hospitalares do HDE (quadro 2) foram identificados outros 5 fetos com doença rara com diagnóstico no período pré-natal.

No total, a amostra incluiu 41 fetos com doença rara. Dos fetos que atingiram o termo de gestação, nenhum foi observado posteriormente enquanto doente raro.

A.4. Doentes com DMJ incluídos no GAIN.

Com este critério foram considerados 63 doentes com DMJ que fazem parte da base de dados do GAIN. Não foram considerados os 25 indivíduos com teste preditivo alterado para a DMJ porque tinham sido atendidos na Consulta de Genética do HDES para realizar o teste preditivo, sendo contabilizados nessa fonte.

No total, a amostra da investigação foi constituída por 467 unidades com o diagnóstico de doença rara.

B. Familiares de doentes com doença rara do HDES

Do conjunto formado por 159 doentes da consulta de Genética do HDES, pelos 63 doentes com DMJ e pelos 41 fetos com doença rara foram identificados 302 familiares de doentes com doença rara, nomeadamente: i) 227 familiares de doentes com doença rara, incluindo familiares dos doentes com DMJ, com síndrome polimalformativa e indivíduos cujos cônjuges eram doentes para doença rara; ii) 35 heterozigotos para doença rara (de doenças com hereditariedade autossómica recessiva); iii) 7 portadores de doença rara com hereditariedade ligada ao X (recessiva, semi-dominante ou dominante com penetrância incompleta); iv) 33 progenitores de fetos com doença rara.

3. Critérios de inclusão e de exclusão da amostra

3.1. Critérios de inclusão

Foram considerados os seguintes critérios de inclusão na amostra:

1. Ter o diagnóstico de doença rara de acordo com a definição da União Europeia e/ou estar incluído na listagem de doenças raras da ORPHANET. Foi privilegiado o critério frequência da União Europeia ao analisar as doenças raras que constam da base de dados da ORPHANET, já que esta compreende também outras patologias, incluindo as órfãs e doenças com prevalência superior a 1/2000 indivíduos como a luxação congénita, que não foram abrangidas na amostra.
2. O diagnóstico de doença rara ter sido atribuído por um médico, na maioria dos casos pelo investigador, de acordo com critérios clínicos ou de genética laboratorial.
3. Ser residente na ilha de S. Miguel.

3.2. Critérios de exclusão

Foram excluídos os indivíduos que não cumpriam os critérios de inclusão na amostra.

4. Identificação, definição e operacionalização das variáveis

As variáveis seleccionadas para serem analisadas no estudo, foram agrupadas em diferentes grupos que tiveram em conta os objectivos específicos do estudo.

4.1. Variáveis relativas aos doentes com doença rara

1. Sexo: refere-se à identificação do género, masculino, feminino ou não determinado
2. Idade cronológica: as idades registadas dos doentes são reportadas à data da primeira consulta de Genética, à data de nascimento e/ou da IMG para os fetos e à idade correspondente à primeira deslocação que constava nos processos do HDE
3. Indivíduos nascidos com doença rara nos 10 anos do estudo: são incluídos os recém-nascidos da amostra nascidos com doença rara entre 2001 e 2010
4. Idade em anos da primeira consulta de Genética dos doentes com doença rara
5. Intervalo entre a primeira consulta de Genética e o diagnóstico
6. Idade em anos quando a patologia se manifestou em termos clínicos: considera-se a data do início dos sintomas como a idade em anos do aparecimento dos primeiros sintomas identificados pelo doente. Para as síndromes polimalformativas a data do início dos sintomas foi considerada como a data de nascimento
7. Idade em anos quando foi feito o diagnóstico dos doentes com doença rara
8. Diagnóstico: refere-se ao(s) diagnóstico(s) definitivo(s) dos doentes com doença rara. O diagnóstico poderá ter sido realizado através de métodos clínicos (diagnóstico clínico) ou exames complementares
9. Classificações CID-10 e ORPHANET: identifica as doenças raras que têm um código CID-10 e/ou um código ORPHA
10. Natureza genética da doença rara: reconhece a natureza genética da doença rara de acordo com o conhecimento existente
11. Hereditariedade: distingue os vários tipos de hereditariedade quando for o caso
12. Consanguinidade: avalia da presença de consanguinidade, quando se aplica
13. Exames complementares de diagnóstico: especifica os exames que foram determinantes para ter o diagnóstico genético a partir de diferentes materiais biológicos
14. Terapêutica: identifica as intervenções terapêuticas de que os doentes beneficiaram considerando a doença rara, de natureza farmacológica, cirúrgica, reabilitação e/ou psicológica
15. Aconselhamento genético: identifica os casos que beneficiaram (ou não) de aconselhamento genético
16. Diagnóstico pré-natal e/ou diagnóstico pré-implantação: assinala os doentes com doença rara que tiveram acesso ao DPN/DPI
17. Óbito: especifica os óbitos dos doentes com doença rara ocorridos durante o período de investigação
18. Concelho de residência: refere-se à distribuição por concelho de residência dos indivíduos pertencentes à amostra nos seis concelhos da ilha de S. Miguel, nomeadamente, Lagoa, Nordeste, Ponta Delgada, Vila da Povoação, Ribeira Grande e Vila Franca do Campo
19. Freguesia de residência: refere-se à distribuição por freguesia de residência dos indivíduos pertencentes à amostra nas 64 freguesias da ilha de S. Miguel

4.1.1. Variáveis relativas ao subgrupo dos fetos com doença rara

1. Sexo: refere-se à identificação do género, masculino, feminino ou não determinado

2. Diagnóstico: refere-se ao(s) diagnóstico(s) definitivo(s) dos fetos com doença rara. O diagnóstico foi realizado através de métodos complementares
3. Classificações CID-10 e ORPHANET: identifica as doenças raras que têm um código CID-10 e/ou um código ORPHA
4. Natureza genética: reconhece a natureza genética da doença de acordo com o conhecimento existente
5. Hereditariedade: distingue os vários tipos de hereditariedade, sempre que possível
6. Consanguinidade: avalia a presença de consanguinidade, quando se aplica
7. Exames complementares de diagnóstico: especifica os exames complementares de diagnóstico que foram determinantes para obter o diagnóstico
8. Intervenção clínica e decisão na gravidez: avalia as intervenções de natureza clínica tomadas na gravidez considerando a presença da doença rara e especifica a decisão dos progenitores sobre a realização de interrupção de gravidez ou não, considerando a doença rara
9. Concelho de residência: refere-se à distribuição por concelho de residência dos progenitores dos fetos com doença rara pertencentes à amostra nos seis concelhos da ilha de S. Miguel, nomeadamente, Lagoa, Nordeste, Ponta Delgada, Vila da Povoação, Ribeira Grande e Vila Franca do Campo
10. Freguesia de residência: refere-se à distribuição por freguesia de residência dos progenitores dos fetos com doença rara pertencentes à amostra nas 64 freguesias da ilha de S. Miguel

4.1.2. Variáveis relativas ao subgrupo dos doentes com DMJ

1. Sexo: refere-se à identificação do género, masculino, feminino ou não determinado
2. Ano de nascimento: para identificar a idade cronológica do doente
3. Idade em anos quando a patologia se manifestou em termos clínicos
4. Idade em anos quando foi feito o diagnóstico dos doentes com doença rara
5. Tipo clínico: caracteriza os tipos clínicos dos doentes com DMJ incluídos na amostra
6. Realização do teste genético de diagnóstico: identifica os doentes com clínica compatível com DMJ que realizaram o teste genético
7. Teste preditivo: referencia os indivíduos em risco para a DMJ que realizaram o teste genético em contexto de teste preditivo
8. Diagnóstico: refere-se ao diagnóstico definitivo dos doentes com DMJ. O diagnóstico poderá ter sido realizado através de métodos clínicos (diagnóstico clínico) ou exames complementares
9. Terapêutica: identifica e especifica as várias opções terapêuticas (farmacológica, cirúrgica, de reabilitação e psicológica)
10. Número de filhos: assinala o número de filhos dos doentes com DMJ
11. Cuidador: identifica os casos em que está presente um indivíduo que desempenha as funções de cuidador do doente
12. Aconselhamento genético: identifica os casos que beneficiaram (ou não) de aconselhamento genético
13. Diagnóstico pré-natal e/ou diagnóstico pré-implantação: assinala os doentes com DMJ que tiveram acesso ao DPN/DGPI
14. Óbito: determina o total de óbitos dos doentes com DMJ durante o período de investigação
15. Associação de doentes: refere-se aos casos em que participam na actividade de uma associação de doentes
16. Concelho de residência: refere-se à distribuição por concelho de residência dos doentes com DMJ pertencentes à amostra nos seis concelhos da ilha de S. Miguel,

nomeadamente, Lagoa, Nordeste, Ponta Delgada, Vila da Povoação, Ribeira Grande e Vila Franca do Campo

17. Freguesia de residência: refere-se à distribuição por freguesia de residência dos doentes com DMJ pertencentes à amostra nas 64 freguesias da ilha de S. Miguel

4.2. Variáveis relativas aos familiares dos doentes com doença rara

1. Sexo: refere-se à identificação do género, masculino, feminino ou não determinado

2. Ano de nascimento: para identificar a idade cronológica

3. Parentesco: assinala o grau de parentesco com os doentes incluídos na amostra As designações relativas aos graus de parentesco referiram-se aos pais, filhos e irmãos do doente como “1º grau”, aos meios-irmãos, tios e avós como “2º grau” e os restantes como “outros familiares”

4. Heterozigotia: identifica os familiares dos doentes cuja doença genética tem transmissão autossómica recessiva em que foi confirmada uma mutação

5. Portadores: identifica os familiares com uma mutação quando a doença genética tem i) transmissão recessiva ligada ao X; ii) hereditariedade autossómica dominante (com a excepção acima referida para a DMJ); iii) hereditariedade ligada ao X semi-dominante ou ligada ao X dominante com penetrância incompleta

6. Exames complementares de diagnóstico: especifica quais os exames que foram realizados para a confirmação diagnóstica dos heterozigotos e portadores com doença rara

7. Aconselhamento genético: identifica familiares dos doentes com doença rara que beneficiaram (ou não) de aconselhamento genético

8. Diagnóstico pré-natal e/ou diagnóstico pré-implantação: assinala os familiares com doença rara que tiveram acesso ao DPN/DGPI

9. Concelho de residência: refere-se à distribuição por concelho de residência dos familiares dos doentes com doença rara pertencentes à amostra nos seis concelhos da Ilha de S. Miguel, nomeadamente, Lagoa, Nordeste, Ponta Delgada, Vila da Povoação, Ribeira Grande e Vila Franca do Campo

10. Freguesia de residência: refere-se à distribuição por freguesia de residência dos familiares dos doentes com doença rara pertencentes à amostra nas 64 freguesias da ilha de S. Miguel

5. Etapas da implementação do estudo

A investigação decorreu em várias etapas, de acordo com um plano inicialmente estabelecido, nomeadamente:

1. Obter a concordância e a autorização do Governo Regional dos Açores para realizar a investigação;

2. Divulgar o projecto e seus objectivos nos estabelecimentos de Saúde, de Acção Social e/ou Associações de Doentes;

3. Identificar os casos que poderiam vir a ser incluídos na amostra através das várias fontes atrás descritas. Nesse sentido, foi solicitado aos directores dos vários serviços do HDES através de carta, a referência dos doentes com diagnóstico clínico de doença rara (anexo 2). Foi também revisto o arquivo dos doentes do HDE para seleccionar dos doentes enviados da ilha de S. Miguel aqueles que tinham doença rara;

4. Avaliar clinicamente os casos referenciados para confirmar o diagnóstico clínico, quando aplicável;

5. Identificar através da árvore genealógica elaborada na consulta os familiares de risco ou que poderiam beneficiar de consulta de Genética;

6. Analisar os resultados obtidos;
7. Divulgar as conclusões obtidas aos clínicos e comunidade científica, por meio de publicações em revistas da especialidade.

6. Colheita dos dados e organização da informação

6.1 Instrumentos de notação

Foi utilizado um instrumento de notação para onde foi transcrita a (de forma sumária) informação obtida dos casos clínicos incluídos na amostra de modo a poder ser analisada posteriormente, em termos estatísticos. Encontra-se como anexo 2.

6.2. Base de dados

Foi construído um ficheiro, em formato *excell*, com dados indirectamente identificáveis, (a identidade dos doentes não é obtida directamente, apenas por meio da utilização de um código) relativo aos casos da amostra. O estudo estatístico foi realizado a partir desta base de dados.

7. Análise e Tratamento de Dados

Para a análise e o tratamento estatístico dos dados foi utilizado o programa informático *Microsoft Office Excel* ® 2007 para a estatística descritiva (médias, percentagens, frequência, etc.).

A análise estatística foi desenhada tendo em conta os objectivos específicos que foram definidos para o estudo.

IV. Resultados. Análise qualitativa dos dados

IV. RESULTADOS. ANÁLISE QUALITATIVA DOS DADOS

A. Estudo descritivo dos resultados

Os resultados do estudo descritivo são apresentados sequencialmente: resultados relativos aos doentes e fetos com doença rara e doentes com DMJ com caracterização das doenças raras.

Tiveram como referência a população da ilha de S. Miguel (137830 habitantes) de acordo com os resultados preliminares do censo de 2011 uma vez que o censo anterior tinha decorrido em 2001 (131609 habitantes) e os resultados finais do censo de 2011 (137856 habitantes) não estarem disponíveis aquando do tratamento dos dados ²⁵.

Posteriormente serão apresentados os dados relativos aos familiares de doentes com doença rara.

1. Resultados relativos à amostra de doentes com doença rara

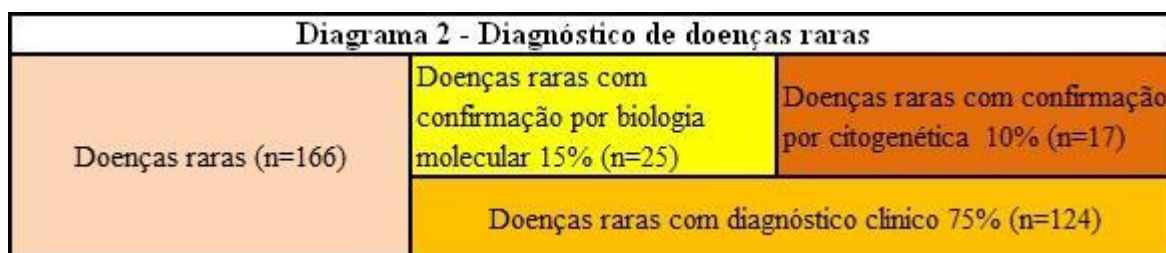
A amostra foi constituída por 467 doentes com doença rara identificados na ilha de S. Miguel entre os anos 2001 e 2010, conforme referido anteriormente.

Dos 467 doentes com diagnóstico de doença rara, 199 tiveram o diagnóstico confirmado por técnicas de citogenética (n=50) e por técnicas de genética molecular (n=149). Nos restantes 268 doentes o diagnóstico clínico ou não pôde ser confirmado ou foi confirmado por exames complementares de diagnóstico que não citogenéticos/moleculares. Destes 268 doentes, 144 tinham doença rara sem gene conhecido e em 124 havia gene(s) identificado(s) na literatura, mas quando estudados nos doentes da amostra, com as tecnologias disponíveis, não mostraram alterações (diagrama 1).

Diagrama 1 - Diagnóstico de doentes com doença rara		
Doentes com doença rara (n=467)	Doentes com confirmação por biologia molecular 32% (n=149)	Doentes com confirmação por citogenética 11% (n=50)
	Doentes com diagnóstico clínico de doença rara 57% (n=268)	

Nos 467 doentes foram identificadas 166 doenças raras diferentes.

Das 166 doenças raras identificadas, foi possível a comprovação da etiologia, por citogenética (n=17) e/ou por técnicas de genética molecular (n=25) em apenas 25% dos casos (n=42). Em 75% (n=124) das doenças raras identificadas com diagnóstico definitivo não foi possível a confirmação da etiologia genética. A DMJ e a esclerose tuberosa foram patologias de excepção porque se registaram doentes com diagnóstico molecular e doentes apenas com diagnóstico clínico (diagrama 2).



Em 26 doentes foram reconhecidas 17 doenças que cumpriam as condições para serem consideradas doenças muito raras (frequência inferior a $1/100000$ ³⁸). Metade dos doentes (n=13) tinha 8 doenças com prevalência de $1/1000000$.

1.1. Distribuição por sexo

Dos 467 doentes 241 (52%) pertenciam ao sexo feminino, 224 (48%) ao sexo masculino e dois eram triplóides.

1.2. Distribuição por idade cronológica

O gráfico 1 mostra a distribuição da amostra por grupos etários e por sexo. O conjunto dos grupos pré-natal e pediátrico (n=322) correspondeu a 69% do total de doentes com doença rara. O doente mais idoso nasceu em 1911, era do sexo feminino e tinha a doença de Machado-Joseph.

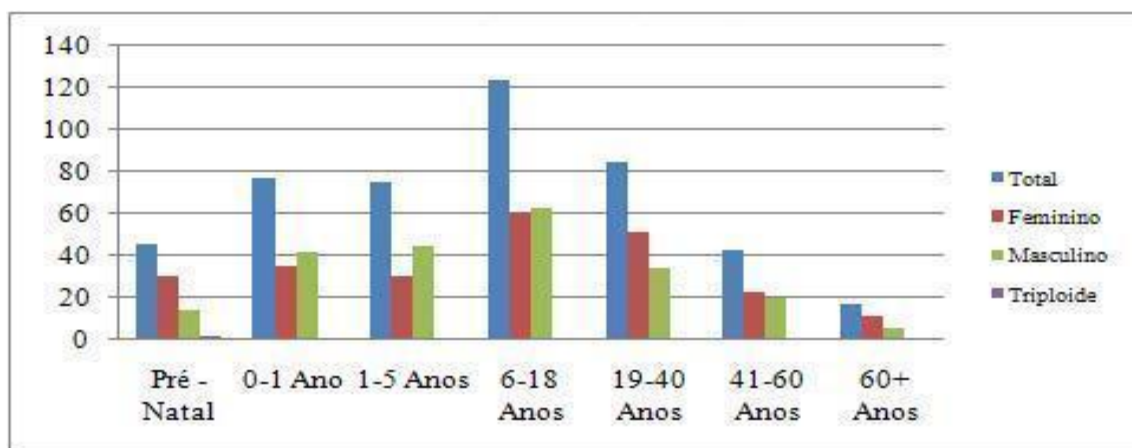


Gráfico 1 - Grupos etários dos doentes com doença rara (n=467)

1.3. Distribuição por indivíduos da amostra nascidos com doença rara nos 10 anos do estudo

Entre 2001 e 2010 nasceram 139 recém-nascidos dos quais 61 pertenciam ao sexo feminino e 78 ao sexo masculino associados a 73 doenças raras diferentes. Em 2007, foi diagnosticado um recém-nascido com 2 doenças raras: surdez síndrômica e megaureter primário congénito, forma com refluxo.

O gráfico 2 ilustra a distribuição por ano de recém-nascidos com doença rara. No intervalo de tempo considerado 2005 foi o ano em que nasceram mais indivíduos com doença rara na ilha de S. Miguel (n=29).

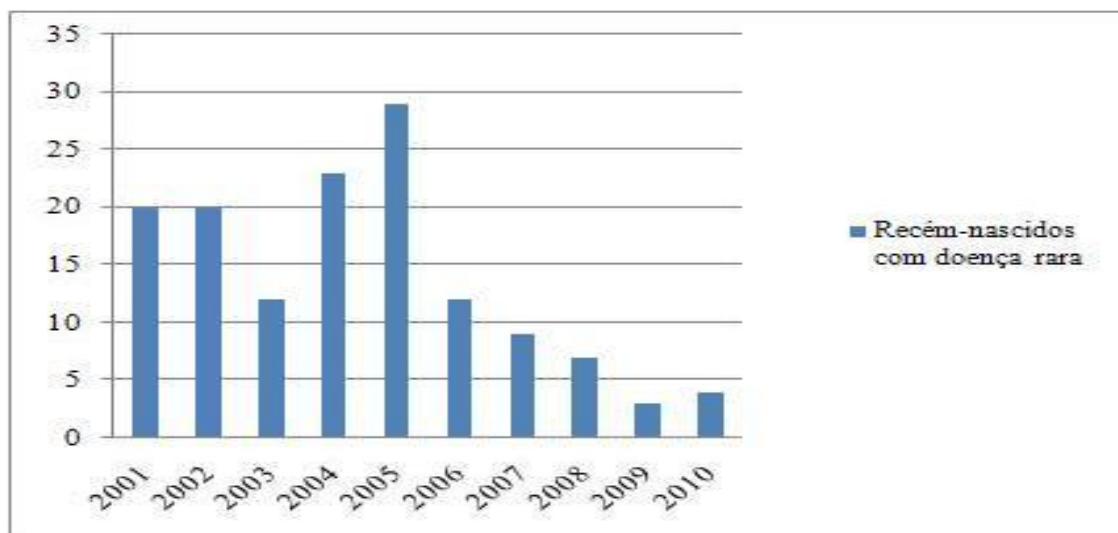


Gráfico 2 - Distribuição por ano de nascimento dos recém-nascidos com doença rara (n=139)

1.3.1. Distribuição pelas doenças raras

Das 73 doenças raras destacaram-se pelo maior número de casos o megaureter primário congénito forma com refluxo 12% (n=18) seguido da hidronefrose congénita 7% (n=9) e das síndromes polimalformativas e malformação renal ou do trato urinário não síndrômica, ambas com 6 recém-nascidos.

O gráfico 3 descreve a distribuição por grupos nosológicos dos 139 recém-nascidos e das 73 doenças raras. 29% dos recém-nascidos (n=40) tinha patologia renal e do trato urinário. De notar que a displasia broncopulmonar, incluída na pneumologia apesar de não ser uma doença primária é considerada uma doença rara pela definição da União Europeia e faz parte da lista da ORPHANET.

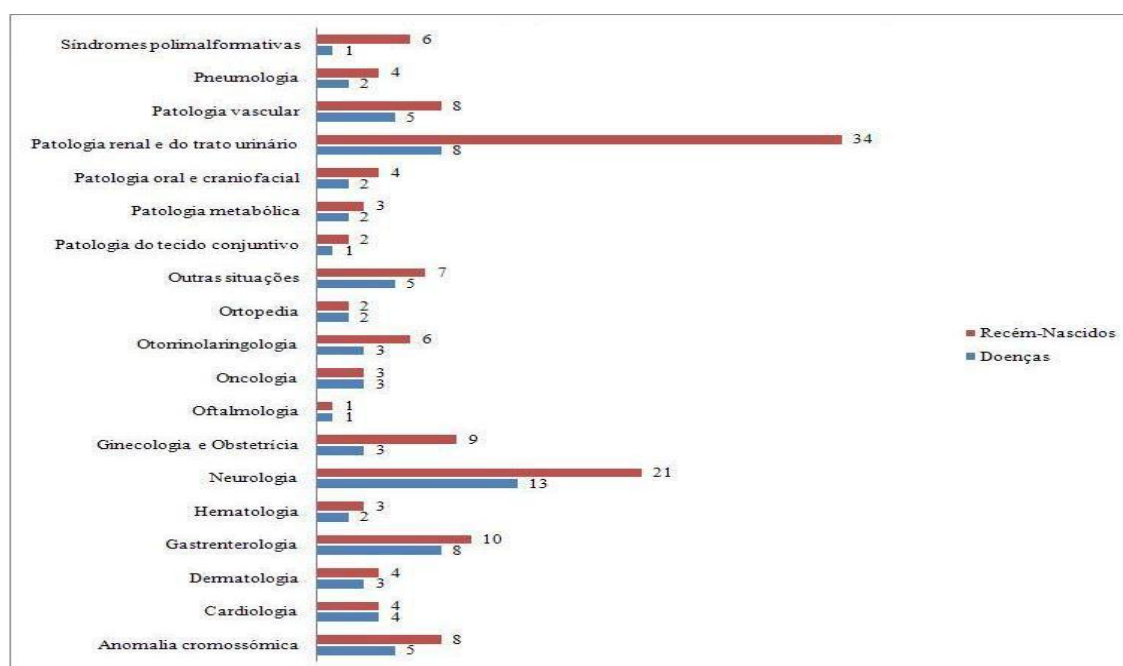


Gráfico 3 - Grupos nosológicos dos 139 recém-nascidos com doença rara e das 73 doenças raras

A tabela A, incluída no anexo 3, indica os 139 recém-nascidos e as 73 doenças raras por ano de nascimento, natureza genética e tipo de hereditariedade.

1.4. Idade na primeira consulta de Genética dos doentes com doença rara

Foi possível indicar a data e a idade em anos na primeira consulta de Genética em 222 doentes (47% do total). Dos 245 que foram excluídos, 204 eram doentes do HDE e 41 eram fetos com doença rara (5 dos quais identificados a partir dos processos clínicos revistos do HDE).

O gráfico 4 especifica a distribuição da idade na primeira consulta dos doentes com doença rara (n=222). Os grupos etários mais frequentes foram constituídos por 30% (n=66: 28 do sexo feminino e 38 do sexo masculino) que teve a primeira consulta entre os 0 e os 10 anos e 17% (n=38: 23 do sexo feminino e 15 do sexo masculino) entre os 26 e os 35 anos.

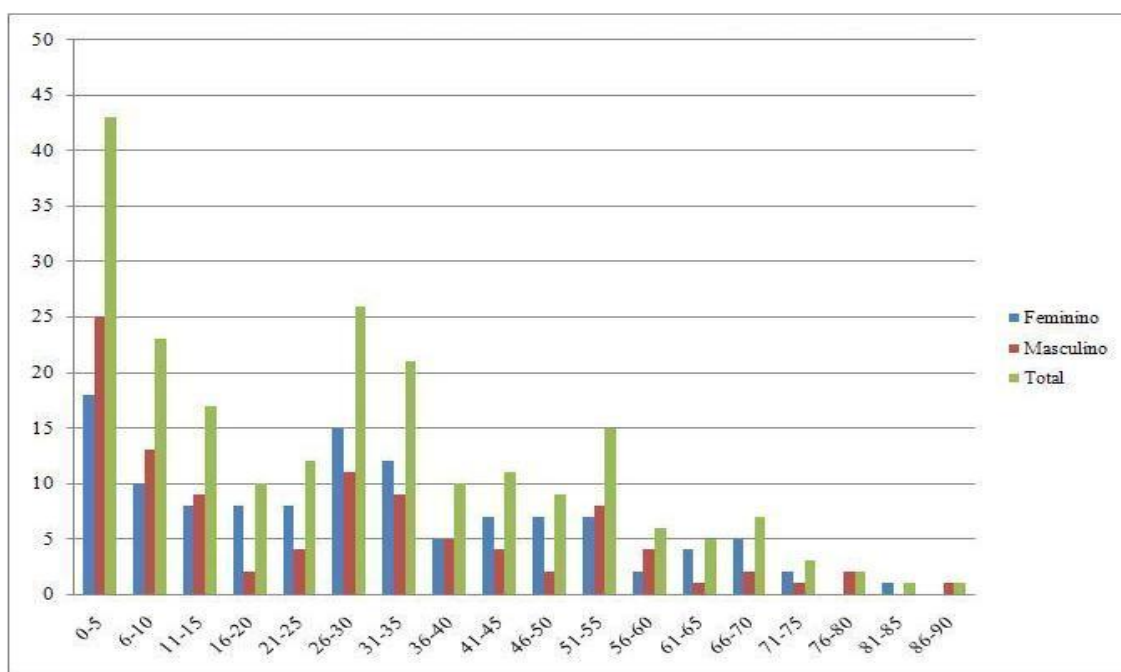


Gráfico 4 - Idade na primeira consulta de Genética dos doentes com doença rara (n=222)

A idade média dos doentes na primeira consulta de Genética foi 28 anos.

A tabela B inserida no anexo 3 identificou para cada doente com doença rara o género, a data de nascimento, a data de início de sintomas/data do teste preditivo alterado, a idade em anos do início de sintomas/ idade em anos do teste preditivo alterado, a data primeira consulta, a idade em anos na primeira consulta, a data do diagnóstico, a idade em anos no diagnóstico e o diagnóstico.

1.5. Intervalo entre a primeira consulta de Genética e o diagnóstico

Para cada um dos 222 doentes que tiveram consulta de Genética foi possível estabelecer que o intervalo de tempo entre a primeira consulta e a data do diagnóstico da doença rara foi de 0 a 6 anos. Dos doentes considerados 83% (n=184) e 10% (n=22) tiveram o diagnóstico respectivamente no mesmo ano ou no ano seguinte da primeira consulta (Gráfico 5).

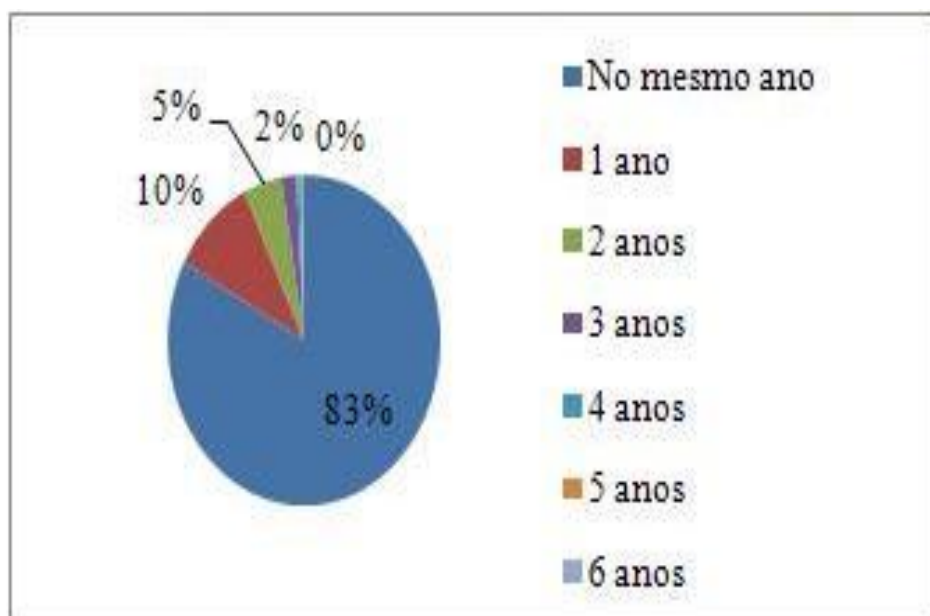


Gráfico 5 - Intervalo entre a primeira consulta de Genética e o diagnóstico dos doentes com doença rara (n=222)

O intervalo de tempo médio entre a primeira consulta de Genética e o diagnóstico foi de aproximadamente 3 meses.

1.5.1. Intervalo entre as idades médias do início dos sintomas e/ou do teste preditivo alterado e da primeira consulta de Genética para cada doença rara

A idade média na primeira consulta de Genética foi identificada para 77 doenças raras assim como o intervalo de tempo entre as idades médias de início dos sintomas e/ou do resultado do teste preditivo alterado e a idade média da primeira consulta de Genética (em anos) (gráfico 6).

Em 29% (n=22) das doenças raras a idade média da primeira consulta de Genética foi no mesmo ano do início dos sintomas e/ou do resultado do teste preditivo alterado.

A inversão paracêntrica no braço longo do cromossoma 4 e um marcador pontiforme, a síndrome de Seckel, a ataxia rara, a ataxia espinocerebelosa lentamente progressiva e a associação de acondroplasia e glomeroesclerose tiveram um intervalo superior a 20 anos entre a idade média de início dos sintomas e a idade média da primeira consulta. Foram registadas outras nove doenças raras que tiveram um intervalo de tempo superior a 10 anos.

A idade média de início dos sintomas e/ou do resultado do teste preditivo alterado das 77 doenças raras encontradas foi de 8,4 anos. A idade média da primeira consulta de Genética das doenças raras foi de 14 anos.

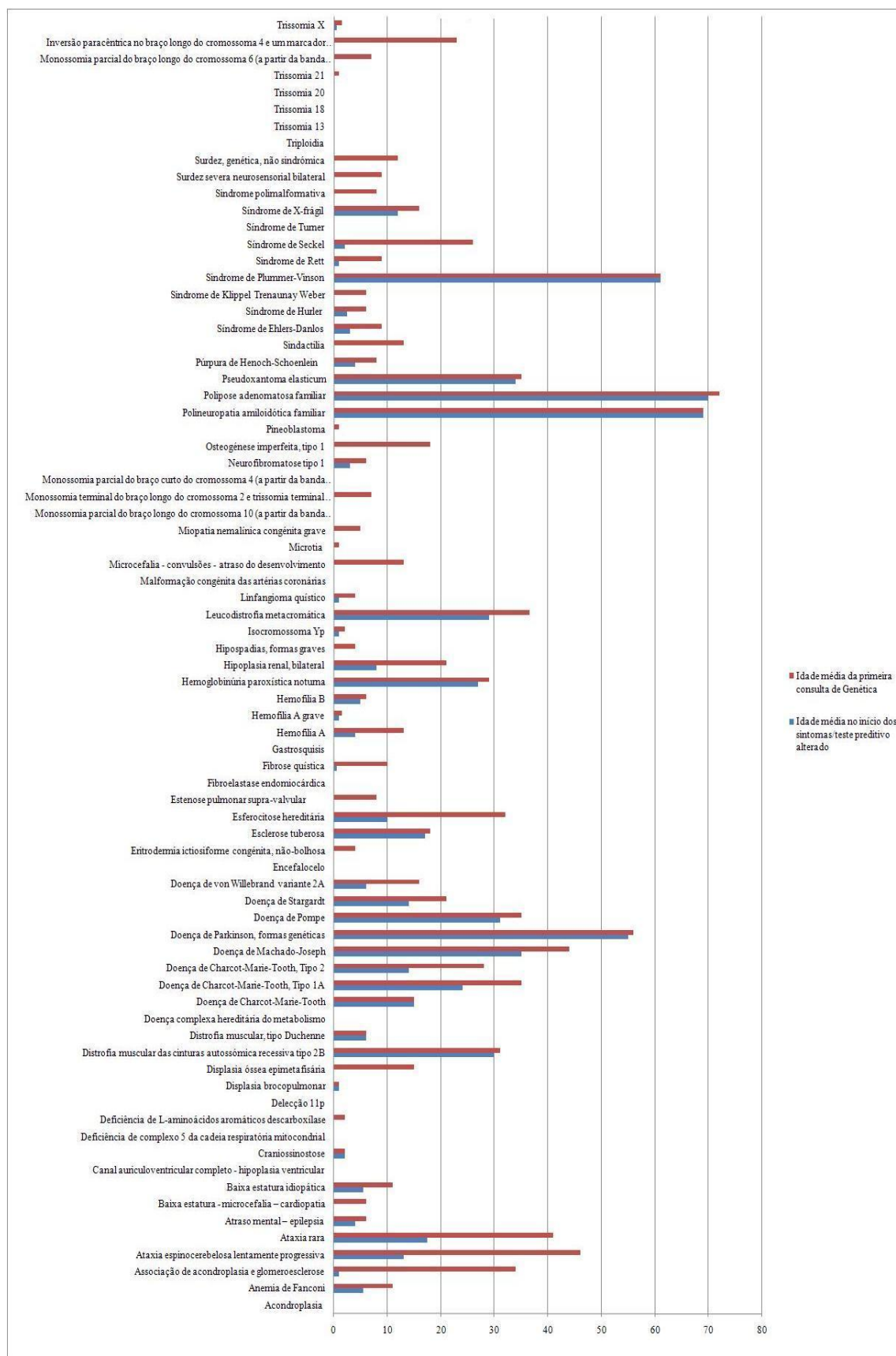


Gráfico 6 - Comparação entre a idade média da primeira consulta de Genética e as idades médias do início dos sintomas e/ou do resultado do teste preditivo alterado para cada doença rara (n=77)

A tabela C inserida no anexo 3 associou para cada doença rara as idades médias: do início dos sintomas descrita na literatura, do início dos sintomas/aquando do resultado do teste preditivo alterado nos doentes da amostra, da primeira consulta de Genética e do diagnóstico das doenças raras observadas. A determinação destas variáveis para cada uma das doenças raras foi condicionada pela sua identificação

1.6. Idade em anos quando a patologia se manifestou

Foi possível determinar a idade de início dos sintomas em 188 doentes com doença rara (98 do sexo feminino e 90 do sexo masculino).

Dos 209 doentes do HDE cujos processos clínicos foram revistos, apenas 5 doentes com síndromes polimalformativas e um com doença complexa hereditária do metabolismo tinham identificada a idade de início dos sintomas. Dos restantes 203 doentes do HDE não contabilizados, cinco eram fetos com doença rara e 198 eram doentes que não tinham assinalada a data de início dos sintomas.

No HDES foram reconhecidos 36 fetos com doença rara e 40 doentes com doença rara (26 do sexo feminino e 14 do sexo masculino) nos quais não foi possível determinar a data do início dos sintomas. Destes 40 doentes 26 eram indivíduos que tinham teste preditivo alterado: 25 para a DMJ e um para a polineuropatia amiloidótica familiar.

O gráfico 7 descreve por grupo etário e por sexo a data de início de sintomas dos doentes com doença rara. O grupo etário com maior número de doentes foi o grupo entre os 0 e os 5 anos ($n=95$: 42 do sexo feminino e 53 do sexo masculino) seguido do grupo etário entre os 26 e os 30 anos ($n=19$: 11 do sexo feminino e 8 do sexo masculino) que corresponderam, respectivamente a 50% e a 10% do total de doentes com idade de início dos sintomas conhecida.

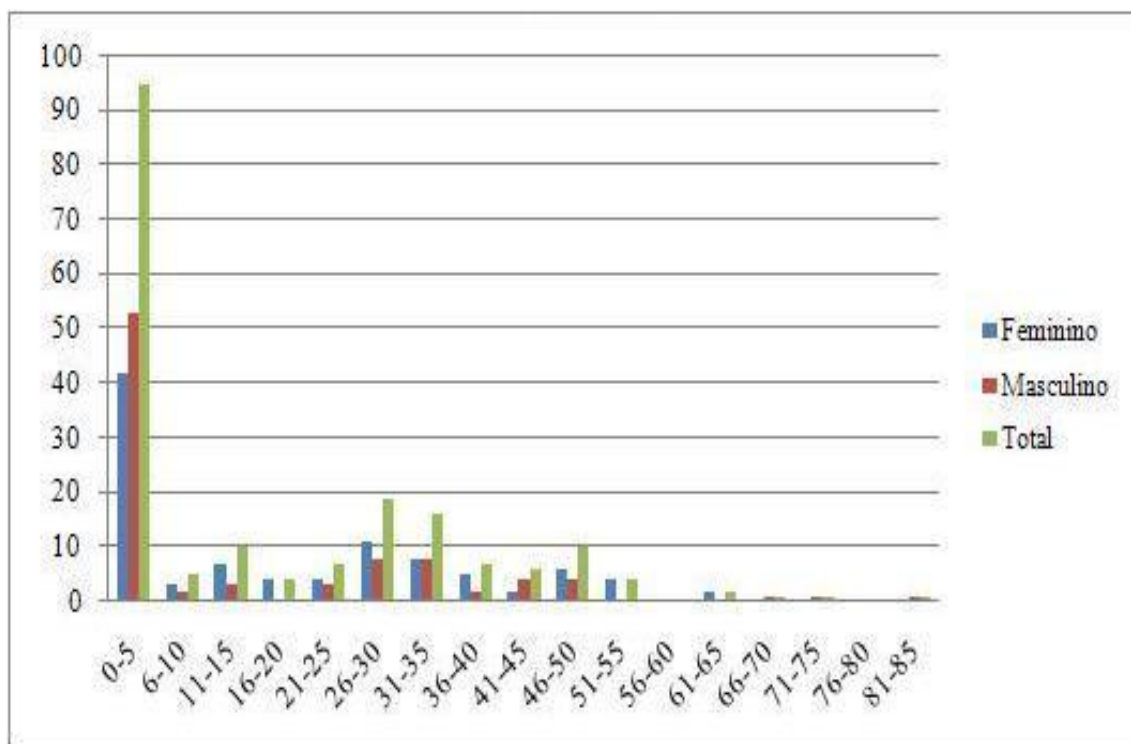


Gráfico 7 - Idade do início de sintomas dos doentes com doença rara ($n=188$)

A idade média do início dos sintomas dos 188 doentes com idade do início de sintomas conhecida foi 16,7 anos.

1.6.1. Idade do início dos sintomas nas doenças raras

A data de início de sintomas, referida na literatura, das doenças raras incluídas na amostra foi muito variada. Em 36% (n=61) não havia referência a data de início de sintomas. Das restantes doenças raras o grupo etário com maior número de casos foi o grupo neonatal/infância (34%. n=55).

Das 105 doenças raras com idade de início dos sintomas descrito na literatura foi apenas possível confirmar na amostra a idade de início de sintomas em 57, as quais foram discriminadas na tabela D localizada no anexo 3.

Comparando, a partir das idades médias calculadas e registadas na tabela C, a idade de início dos sintomas esperada e a idade de início dos sintomas observada verificou-se que os valores eram similares para as 57 doenças raras.

Em 56% das doenças raras (n=32) a idade de início dos sintomas foi no período neonatal/infância e em 19% (n=11) a idade de início dos sintomas ocorreu na infância.

1.6.2. Intervalo entre as idades de início dos sintomas e do diagnóstico para cada doença rara

Na amostra foi identificada a idade de início dos sintomas em 77 doenças raras. Considerou-se que para estas 77 patologias a data do diagnóstico foi concomitante ou posterior à data da primeira consulta de Genética.

As cinco doenças raras referidas em 1.5.1. como tendo tido um intervalo superior a 20 anos entre a idade média de início dos sintomas e a idade média da primeira consulta foram as mesmas que registaram um intervalo de 20 a 35 anos entre as idades de início dos sintomas e do diagnóstico.

1.7. Idade em anos quando foi feito o diagnóstico

A idade no diagnóstico foi determinada em 227 doentes com doença rara (120 do sexo feminino e 107 do sexo masculino). Foram excluídos 199 doentes do HDE cujos processos clínicos foram revistos e nos quais não constava a data do diagnóstico e, não foram contabilizados os 41 fetos com doença rara.

O grupo etário com maior número de doentes diagnosticados foi o grupo entre os 0 e os 5 anos (n=45: 18 do sexo feminino e 27 do sexo masculino) seguido dos grupos etários entre os 26 e os 30 anos (n=27: 15 do sexo feminino e 12 do sexo masculino) e entre os 6 e os 10 anos (n=24: 11 do sexo feminino e 14 do sexo masculino). Como se verifica, a idade dos doentes distribuiu-se ao longo do ciclo de vida, sendo as maiores percentagens relativas aos grupos acima referidos, respectivamente 20%, 12% e 11% (gráfico 8).

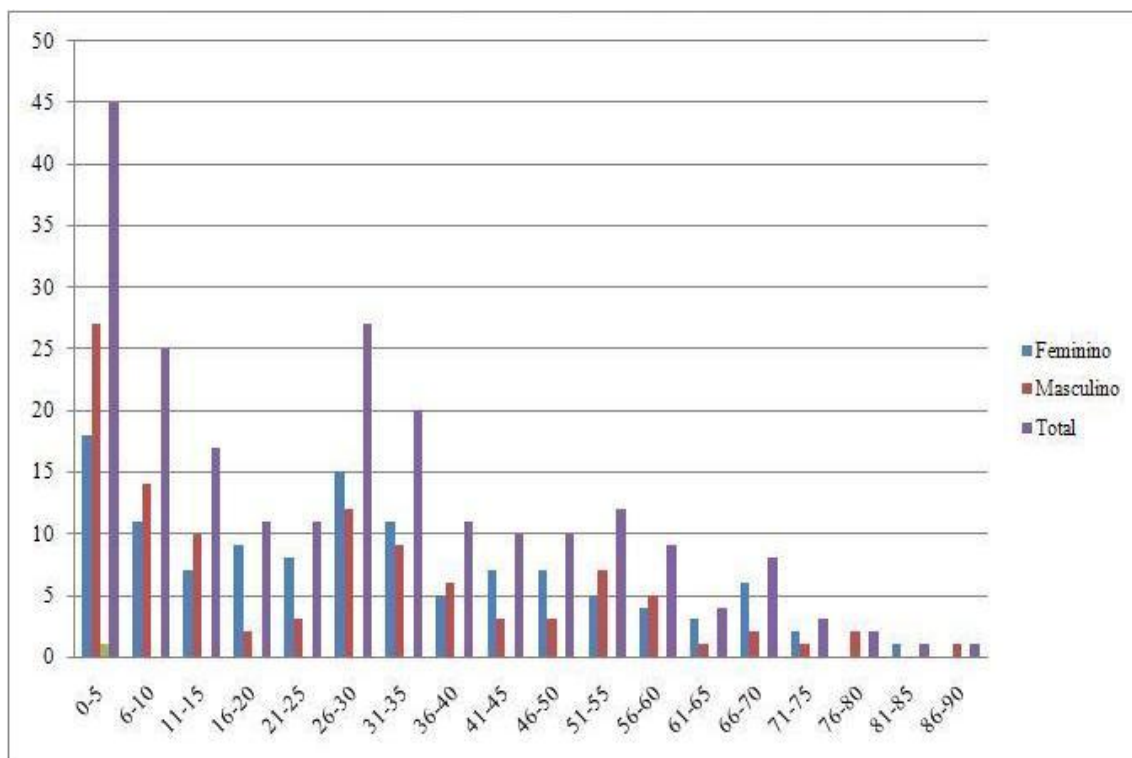


Gráfico 8 - Idade dos doentes com doença rara no diagnóstico por grupo etário e por sexo (n=227)

A idade média dos doentes com doença rara no diagnóstico foi 27,2 anos.

1.8. Diagnóstico dos doentes com doença rara

Foi considerado como diagnóstico definitivo aquele que constava em cada um dos processos revistos dos doentes do HDE e nos processos relativos aos fetos do HDES. No que respeita aos doentes do HDE, o diagnóstico definitivo foi confirmado por avaliação clínica com ou sem a utilização de meios complementares de diagnóstico. Os restantes doentes, que foram observados em consulta de Genética tiveram ali a confirmação diagnóstica.

1.8.1. Distribuição dos doentes com doença rara

Os 467 doentes foram agrupados em 21 grupos nosológicos que estão descritos no anexo 4 e identificam em cada grupo nosológico as doenças raras da amostra e o número de casos clínicos correspondentes. Os doentes que tinham alterações presentes em vários grupos nosológicos foram incluídos naqueles em que as manifestações clínicas eram mais preponderantes.

A oncologia e as síndromes polimalformativas constituíram dois grupos independentes.

O grupo designado como “Outras situações” abarcou a embriofetopatia por cocaína, a associação acondroplasia e glomeroesclerose, cinco patologias que tinham em comum o facto de aguardarem caracterização da ORPHANET e o quisto do ovário neonatal. Esta última patologia tinha anteriormente o número Orpha 491 mas foi retirada da ORPHANET.

O gráfico 9 sintetizou os diferentes grupos nosológicos discriminando para cada grupo o total de doenças raras e casos clínicos.

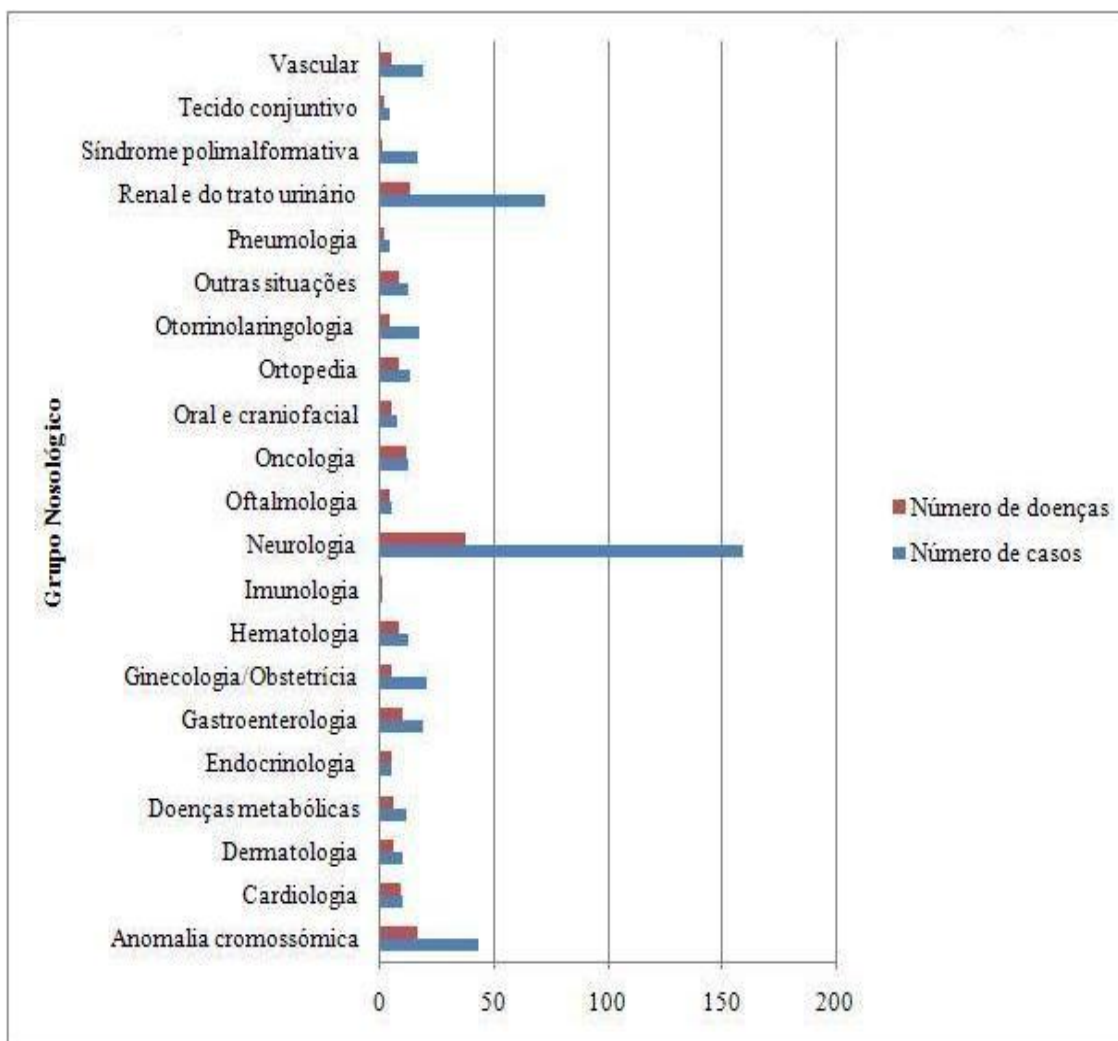


Gráfico 9 - Distribuição das doenças raras e casos clínicos pelos 21 grupos nosológicos

Os grupos nosológicos com maior número quer de doentes quer de doenças raras foram a patologia neurológica com 159 doentes e 37 doenças raras, as cromossomopatias com 43 doentes e 16 doenças raras e a patologia renal e do trato urinário com 72 doentes e 13 doenças raras.

A tabela E incluída no anexo 3 mostra a distribuição dos 467 doentes pelas 166 doenças raras observadas, por grupo nosológico, por número total de diagnósticos, por número total de doentes, por género, pela natureza genética das doenças raras, por tipo de hereditariedade e por prevalência.

1.8.2. Identificação das doenças raras mais representadas nos doentes

Procurou-se identificar as doenças raras mais representadas nos doentes da amostra. Considerando as 166 doenças raras, foram diagnosticadas 101 doenças com um caso relatado, 29 com 2, 16 com 3, 5 com 4 e 15 com um número igual ou superior a 5 casos. Este último grupo englobou 240 dos 467 doentes da amostra. No gráfico 10 estão representadas as doenças com mais de 4 casos diagnosticados.

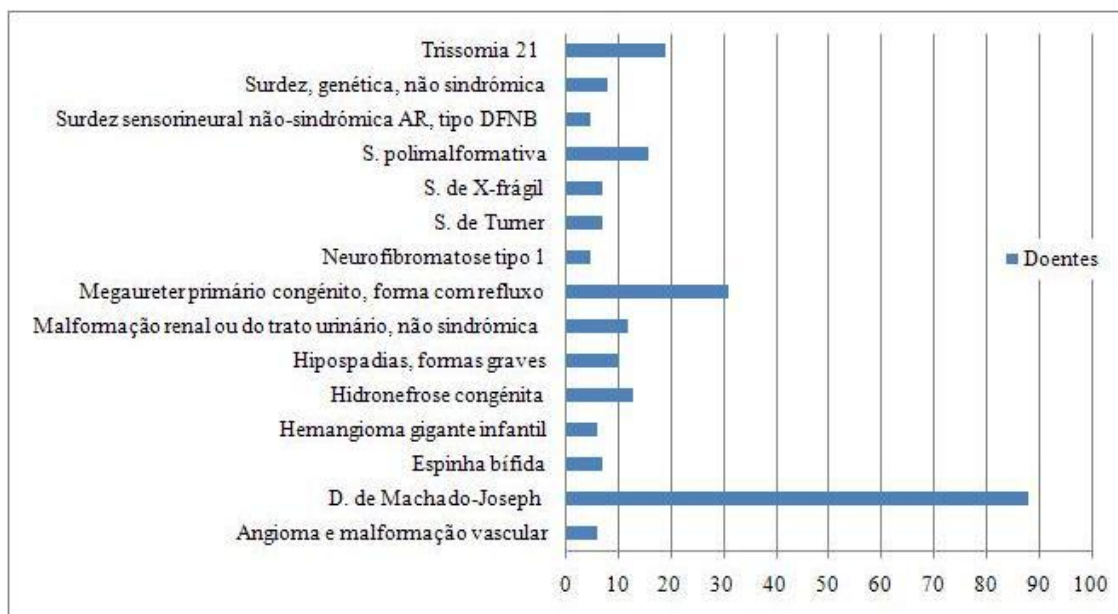


Gráfico 10 - Distribuição dos doentes pelas 15 doenças raras encontradas mais frequentes (n=240)

As doenças que registaram maior número de casos foram a DMJ com 88 casos (37%), o megaureter primário congénito, forma com refluxo com 31 (13%), a trissomia 21 com 19 (8%) e as síndromes polimalformativas com 16 casos (7%). A hidronefrose congénita (n=13), a malformação renal ou do trato urinário não síndrômica (n=12) e o hipospádias, forma grave (n=10), representaram em conjunto 14% das doenças raras com um número igual ou superior a 5.

1.8.3. Identificação dos casos particulares

Na amostra foram diagnosticados quatro doentes com duas doenças raras:

- Caso clínico com defeito do septo auricular, tipo ostium secundum e megaureter primário congénito, forma com refluxo;
- Caso clínico com atraso mental - epilepsia e megaureter primário congénito, forma com refluxo;
- Caso clínico com surdez síndrômica e megaureter primário congénito, forma com refluxo;
- Caso clínico com malformação congénita das artérias coronárias e defeito do septo auricular, tipo ostium secundum.

Foram também identificados dois doentes com doenças hereditárias complexas do metabolismo:

- Caso clínico com doença da oxidação dos ácidos gordos e cetogénese com miocardiopatia dilatada ou doença da oxidação dos ácidos gordos e cetogénese com miocardiopatia hipertrófica ou deficiências múltiplas na cadeia respiratória ou glicogenose;
- Caso clínico com galactosémia ou tirosinémia tipo 1.

1.8.4. Distribuição dos doentes pelo reconhecimento da doença

Os 467 doentes com doença rara foram reunidos em quatro grupos de acordo com o reconhecimento da doença:

- Grupo 1 - “Doentes com doença rara reconhecida” (n=412) que foram associados a 147 doenças raras com diagnóstico em pós-natal.

- Grupo 2 - “Doentes com doença rara reconhecida em DPN” (n=46) constituído por doentes/fetos com 8 doenças raras identificadas durante a gestação.
- Grupo 3 - “Doentes com doença rara não descrita” (n=6) constituído por doentes com quadros clínicos que não configuraram doenças raras com descrição na literatura científica.
- Grupo 4 - “Doentes com doença rara não descrita em DPN” (n=3) constituído por fetos com quadro clínico não descrito a conhecimento da doutoranda.

Os grupos “Doentes com doença rara reconhecida” e “Doentes com doença rara reconhecida em DPN” englobaram, respectivamente, 88% e 10% das doenças raras diagnosticadas. Neste último foram contabilizadas seis doenças que tiveram diagnóstico pré e pós-natal: hidronefrose congénita; gastrosquisis; síndrome de Turner; trissomia 13; trissomia 21 e trissomia X.

Os seis casos clínicos com doença rara não reconhecida na literatura científica incorporaram três irmãos com associação de acondroplasia e glomeroesclerose e três doentes com as seguintes cromossomopatias:

- Monossomia parcial do braço longo do cromossoma 6 (a partir da banda q25.1) e trissomia parcial do braço longo do cromossoma 1 (a partir da banda q32): 46,XX,der(6)t(1;6)(q32;q25.1).
- Inversão paracêntrica no braço longo do cromossoma 4 e um marcador pontiforme: 47,XY,inv(4)(q21.1q23),+mar.
- Monossomia terminal do braço longo do cromossoma 2 e trissomia terminal do braço longo do cromossoma 22: 46,XX,der(2)t(2;22)(qter;qter).

Os três casos clínicos com doença rara não descrita em DPN identificaram 2 anomalias cromossómicas diferentes:

- Monossomia parcial do braço longo do cromossoma 10 (a partir da banda q25) e trissomia parcial do braço longo do cromossoma 5 (a partir da banda q23) (2 gestações diferentes num mesmo casal): 46,XX,der(10)t(5;10)(q23;q25).
- Monossomia parcial do braço curto do cromossoma 4 (a partir da banda p12) e trissomia parcial do braço curto do cromossoma 12 (a partir da banda p13): 46,XY,der(4)t(4;12)(p12;p13)mat.

1.8.5. Caracterização da idade média do diagnóstico das doenças raras

A idade média do diagnóstico foi determinada para 83 doenças raras. O intervalo de tempo entre a idade média da primeira consulta de Genética e a idade média do diagnóstico foi definido para cada uma delas (gráfico 11).

Foram diagnosticadas 30 doenças raras entre os 0 e os 5 anos de idade, 21 das quais durante o primeiro ano de vida.

O intervalo entre as idades médias entre a primeira consulta de Genética e o diagnóstico teve um valor máximo de dois anos excepto para a síndrome de Plummer-Vinson em que o hiato foi de seis anos.

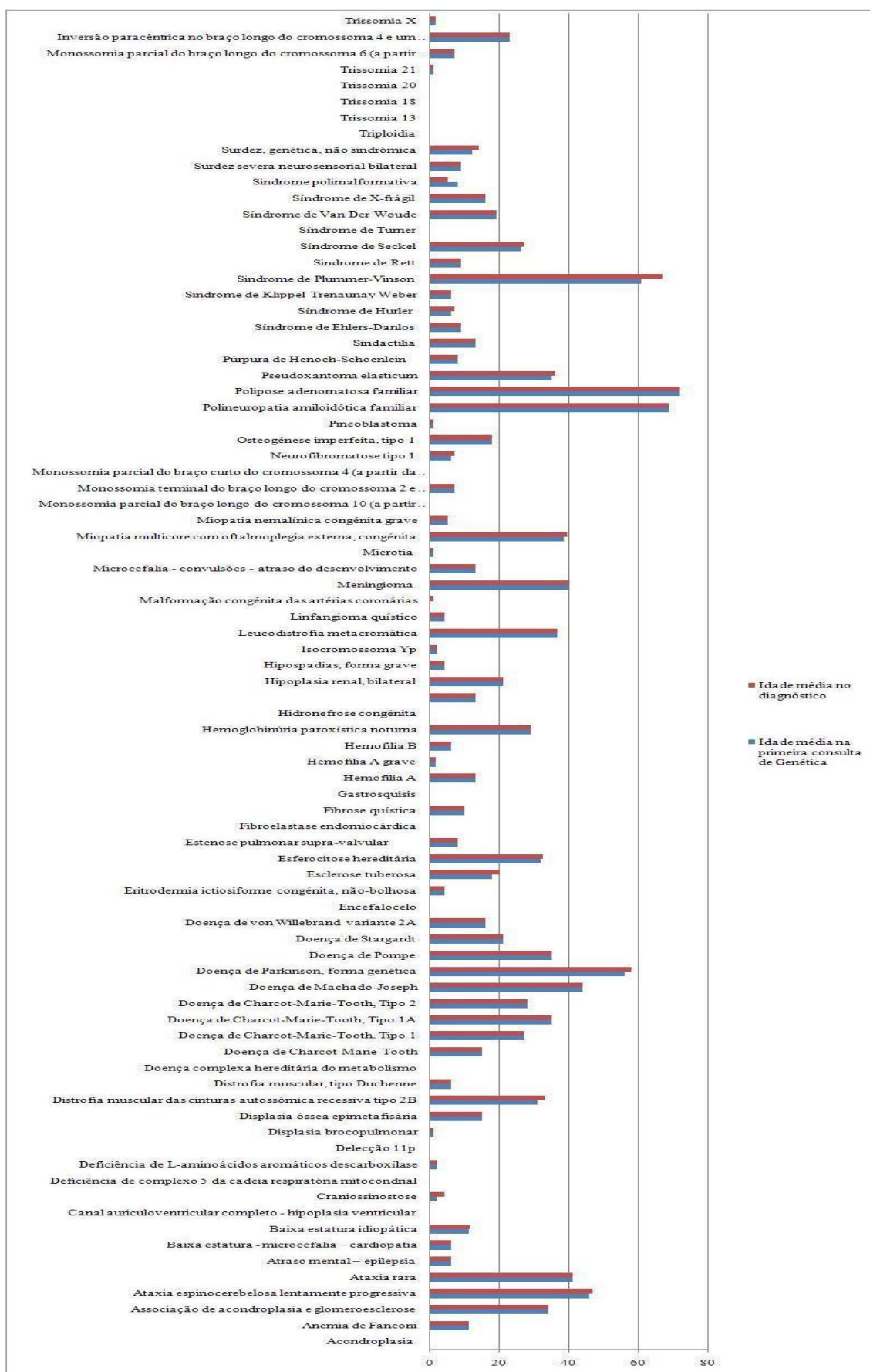


Gráfico 11 - Comparação entre as idades médias da primeira consulta de Genética e do diagnóstico (n=83)

A idade média do diagnóstico das síndromes polimalformativas foi considerada anterior à idade média da primeira consulta porque, na generalidade dos casos, o diagnóstico é feito ao nascer.

A ataxia espinocerebelosa lentamente progressiva, a polineuropatia amiloidótica familiar, a polipose adenomatosa familiar, a doença de Parkinson forma genética e a síndrome de Plummer-Vinson tiveram uma idade média de diagnóstico após os 45 anos de idade.

O intervalo de tempo (em anos) entre as idades médias na primeira consulta de Genética e do diagnóstico foi inferior a um em 67 doenças raras, ou seja, 81% das 83 doenças tiveram o diagnóstico no mesmo ano da primeira consulta de Genética.

A idade média no diagnóstico das doenças raras observadas foi 15 anos.

1.9. Classificações CID-10 e ORPHANET

Das 166 doenças raras identificadas, 68% (n=113) tinham código CID e ORPHA, 27% (n=45) tinham apenas código ORPHA e 5% (n=8) não tinham código classificativo. De notar, que o quisto do ovário, neonatal com número ORPHA 491 foi retirado da Orphanet.

1.10. Natureza genética dos doentes e das doenças raras

Relativamente à natureza genética foram descritos 426 doentes e 158 doenças raras (Tabela E). As doenças raras ocorreram no contexto de família de risco ou com carácter esporádico.

O quadro 3 mostra os grupos de acordo com a caracterização da natureza genética. As síndromes polimalformativas e as seis doenças raras não descritas que correspondem a cinco anomalias cromossómicas e à associação de acondroplasia e glomeroesclerose fazem parte do grupo “Com etiologia genética conhecida”.

Das cinco patologias que aguardavam caracterização da ORPHANET, quatro (baixa estatura - microcefalia - cardiopatia; displasia óssea epimetafisária; escoliose juvenil idiopática; síndrome associado a cardiopatia, congénito) foram incluídas no grupo “Aguarda caracterização da ORPHANET”. A síndrome orofaciodigital tipo 7 integrou o grupo “Com etiologia genética conhecida”.

As diferentes formas de megaureter primário congénito constituíram um grupo com natureza genética ainda não determinada apesar de uma das classificações da ORPHANET considerar com etiologia genética conhecida

Quadro 3 - Natureza genética dos 467 doentes com 166 doenças raras		
Natureza genética	Doentes	Doenças
Com etiologia genética conhecida	342	121
Sem etiologia genética conhecida	84	37
Aguarda caracterização da Orphanet	5	4
Ainda não determinada	34	3
Retirado da Orphanet	2	1

Em relação ao universo da amostra, 73% dos doentes (n=342) e 73% das doenças raras (n=121) tinham etiologia genética conhecida.

Os 139 recém-nascidos associados a 73 doenças raras diferentes constituíram cinco grupos de acordo com a caracterização da natureza genética (quadro 4).

Quadro 4 - Natureza genética dos 139 recém-nascidos com 73 doenças raras		
Natureza genética	Recém-nascidos	Doenças
Com etiologia genética conhecida	82	49
Sem etiologia genética conhecida	33	18
Aguarda caracterização da Orphanet	3	2
Ainda não determinada	19	3
Retirado da Orphanet	2	1

A 60% dos recém-nascidos (n=82) corresponderam 67% doenças raras com etiologia genética conhecida (n=49).

Das 17 doenças muito raras identificadas em 26 doentes, apenas a síndrome de Plummer-Vinson tinha natureza genética sem etiologia genética conhecida e, das 15 doenças raras mais representadas nos doentes da amostra somente 8 tinham etiologia genética conhecida

1.10.1. Caracterização da natureza genética dos doentes com doença rara com etiologia genética conhecida

O quadro 5 destaca para os 342 doentes as 121 doenças genética conhecidas pela sua etiologia.

Quadro 5 - Etiologia genética dos 342 doentes com 121 doenças raras		
Doença genética pela etiologia	Doentes	Doenças
Doença mendeliana	130	67
Cromossomopatias	50	17
Doença multifactorial	22	15
Doença por expansão de tripletos	95	2
Outras doenças	45	20

Apesar de várias fontes bibliográficas, nomeadamente a ORPHANET, individualizarem o tipo de hereditariedade multigénico, foi opção incluí-lo no modo de transmissão multifactorial.

O grupo designado como “Outras situações” englobou as doenças raras com etiologia genética conhecida com vários tipos de transmissão e aquelas com hereditariedade desconhecida.

Das 50 cromossomopatias foi apenas detectado um feto com monossomia parcial do braço curto do cromossoma 4 e trissomia parcial do braço curto do cromossoma 12 com componente hereditária por translocação herdada materna.

Em dois fetos de duas gestações diferentes dos mesmos progenitores, foi identificada monossomia parcial do braço longo do cromossoma 10 e trissomia parcial do braço longo do cromossoma 5, pelo que foi colocada a hipótese de se tratar igualmente de uma translocação herdada de um dos progenitores porém, não foi possível confirmar esta hipótese diagnóstica durante o período em que decorreu o estudo por não estar acessível o resultado do estudo citogenético.

Nos 22 doentes com doença multifactorial não foi relatado nenhum caso de recorrência. Foram descritas apenas duas doenças com expansão de tripletos: a DMJ e a síndrome de X-frágil.

O conjunto dos doentes com doenças mendelianas (38%. n=130) e de expansão de tripletos (28%. n=95) justificou 66% dos 342 doentes com doença rara com etiologia genética conhecida. Das 121 doenças raras com etiologia genética conhecida 55% (n=67) tinha hereditariedade mendeliana.

Dando seguimento à metodologia acima utilizada foram caracterizadas, no quadro 6 para os 82 recém-nascidos, as 49 doenças genética conhecidas pela sua etiologia genética.

Quadro 6 - Etiologia genética dos 82 recém-nascidos com 49 doenças raras		
Doença genética pela etiologia	Recém-nascidos	Doenças
Transmissão mendeliana	39	24
Cromossomopatias	15	7
Multifactorial	10	8
Expansão de tripletos	2	1
Outras situações	16	9

48% (n=39) destes recém-nascidos tinha hereditariedade mendeliana e corresponderam a 49% (n=24) das doenças raras associadas.

Dos 25 doentes com 16 doenças muito raras com etiologia genética conhecida 84% (n=21) tinha transmissão mendeliana que correspondia a 75% das doenças diagnosticadas (n=12).

1.11. Tipo de hereditariedade

Foram identificados 130 doentes com 67 doenças com hereditariedade mendeliana, como consta do quadro 7.

Quadro 7 - Hereditariedade mendeliana dos 130 doentes com 67 doenças raras		
Hereditariedade mendeliana	Doentes	Doenças
AD	41	19
AD/AR	12	8
AD/AR/Ligada ao X	16	6
Ligada ao X Dominante/ Ligada ao X Recessivo	2	1
Ligada ao X Recessivo	12	7
AR	41	22
AR/Ligada ao X	6	4

Os doentes com tipos de hereditariedade autossómica dominante e autossómica recessiva justificaram 63% (n=82) dos doentes com hereditariedade mendeliana e corresponderam a 61% (n=41) das 67 doenças raras associadas.

O quadro 8 discriminou os vários tipos de hereditariedade mendeliana dos 39 recém-nascidos com doença rara.

Quadro 8 - Hereditariedade mendeliana dos 39 recém-nascidos com 24 doenças raras		
Hereditariedade mendeliana	Recém-nascidos	Doenças
AD	13	4
AD/AR	1	1
AR	12	10
Ligada ao X Recessiva	5	4
AD/AR/Ligada ao X	6	3
Ligada ao X Dominante/ Ligada ao X Recessivo	1	1
AR/ Ligada ao X Recessivo	1	1

Em 67% (n=26) foi caracterizada hereditariedade mendeliana autossômica dominante e/ou autossômica recessiva.

Dos 21 doentes com 12 doenças muito raras com transmissão mendeliana 81% (n=17) tinha hereditariedade autossômica recessiva.

1.11.1. Identificação dos tipos de hereditariedade das doenças raras mais representadas nos doentes e casos particulares

O quadro 9 evidencia os modos de transmissão das oito doenças raras mais representadas na amostra com etiologia genética conhecida e a distribuição dos doentes por cada doença rara (n=180).

A expansão de tripletos foi o tipo de hereditariedade que registou maior número de casos clínicos: 49% (n=95).

Quadro 9 - Tipos de hereditariedade das doenças raras mais representadas com etiologia genética conhecida (n=8)		
Hereditariedade	Doenças raras	Doentes
AD	Hidronefrose congénita	13
	Neurofibromatose tipo 1	5
AR	Surdez sensorineural não-sindrômica AR, tipo DFNB	5
AD/AR/Lig. ao X recessivo	Surdez, genética, não síndrômica	8
Desconhecida	Síndrome polimalformativa	16
Expansão de tripletos	Doença de Machado-Joseph	88
	Síndrome de X-frágil	7
Multifactorial	Espinha bífida	7

Quatro das cinco doenças raras dos doentes da amostra diagnosticados com duas doenças raras tinham etiologia genética reconhecida mas apenas no caso clínico com atraso mental - epilepsia foi caracterizado o tipo de hereditariedade (ligada ao X dominante ou ligada ao X recessiva).

Os dois casos clínicos com doenças hereditárias complexas do metabolismo foram classificados como tendo etiologia genética de tipo desconhecido.

1.12. Consanguinidade nos doentes

A presença de consanguinidade (resultante de casamentos consanguíneos) foi confirmada em 29 doentes (6% do total da amostra), referindo-se a 14 (8% do total da amostra) doenças raras diferentes.

A tabela 1 caracterizou os grupos nosológicos, as patologias e as respectivas naturezas genéticas.

Tabela 1 - Doentes com doença rara e com consanguinidade (n=29)				
Grupo nosológico	Doença rara	Natureza genética	Hereditariedade	Doentes
Gastroenterologia	Fibrose quística	Com etiologia genética conhecida	AR	1
Neurologia	Miopatia multicore com oftalmoplegia externa	Com etiologia genética conhecida	Desconhecida	2
	Doença de Machado-Joseph	Com etiologia genética conhecida	AD	6
	Miopatia nemalínica congénita grave	Com etiologia genética conhecida	AR	2
	Atraso mental – epilepsia	Com etiologia genética conhecida	Ligada ao X dominante/Ligado ao X recessiva	1
	Ataxia espinocerebelosa lenta, progressiva, AR, de apresentação no infância	Com etiologia genética conhecida	AR	1
Oncologia	Meningioma	Sem etiologia genética conhecida	Desconhecida	1
ORL	Surdez sensorineural não-sindrómica AR, tipo DFNB	Com etiologia genética conhecida	AR	1
	Surdez, genética, não sindrómica	Com etiologia genética conhecida	AD/AR/Ligado ao X recessivo	2
Outras situações	Associação de acondroplasia e glomeroesclerose	Com etiologia genética conhecida	Desconhecida	3
Patologia metabólica	Síndrome de Hurler	Com etiologia genética conhecida	AR	1
	Deficiência de L-aa aromáticos descarboxilase	Com etiologia genética conhecida	AR	3
Patologia renal e do trato urinário	Hipoplasia renal bilateral	Com etiologia genética conhecida	AD/Desconhecido	2
S. Polimalformativa	S. Polimalformativa	Com etiologia genética conhecida	Desconhecida	3

Os doentes com doença de Machado-Joseph (n=6), associação de acondroplasia e glomerulosclerose (n=3), síndrome polimalformativa (n=3) e deficiência de L-aminoácidos aromáticos descarboxilase (n=3) justificaram 51% (n=15) dos doentes com consanguinidade.

Foram descritas duas famílias consanguíneas, que tinham 2 doenças raras diferentes. Numa coexistiam doentes com deficiência de L-aminoácidos aromáticos descarboxilase e miopatia nemalínica congénita grave, ambas com hereditariedade autossómica recessiva e prevalência <1/1 000 000; noutra família coexistiam doentes com surdez genética, aparentemente não sindrómica, associada a vários tipos de hereditariedade e com prevalência desconhecida e síndrome de Hurler com hereditariedade autossómica recessiva e prevalência 1-9/1 000 000.

1.13. Exames complementares de diagnóstico

Dos 467 doentes com o diagnóstico de doença rara foi possível fazer a confirmação do diagnóstico, através de meios complementares em 199, dos quais 50 (25%) por técnicas de citogenética e 149 (75%) por técnicas de genética molecular. Estes doentes tinham 42 doenças raras diferentes.

As patologias que tiveram maior número de doentes confirmados pelas técnicas acima descritas foram a trissomia 21 (n=19) e a DMJ (n=88).

A utilização de diferentes meios complementares de diagnóstico na marcha diagnóstica foi necessária uma vez que a amostra continha doentes com patologias várias e complexas. Porém, a dificuldade na sistematização dos múltiplos exames utilizados e na orientação metodológica implicaram que apenas fossem objecto de estudo as técnicas mais produtivas no diagnóstico, nomeadamente a citogenética e a genética molecular.

1.13.1. Exames complementares de citogenética

A tabela 2 identificou os 50 doentes com 17 alterações citogenéticas. 52% dos doentes tiveram como causa a trissomia 21 (38%. n=19) e a síndrome de Turner (14%. n=7).

Tabela 2 - Doentes (n=50) com doença confirmada por citogenética (n=17)	
Doenças Raras	Doentes
Delecção 9p	1
Delecção 11p	1
Delecção 5p	1
Inversão paracêntrica no braço longo do cromossoma 4 e um marcador pontiforme	1
Isocromossoma Yp	1
Monossomia parcial do braço curto do cromossoma 4 e trissomia parcial do braço curto do cromossoma 12	1
Monossomia parcial do braço longo do cromossoma 10 e trissomia parcial do braço longo do cromossoma 5	2
Monossomia parcial do braço longo do cromossoma 6 e trissomia parcial do braço longo do cromossoma 1	1
Monossomia terminal do braço longo do cromossoma 2 e trissomia terminal do braço longo do cromossoma 22	1
Síndrome de Smith-Magenis	1
Síndrome de Turner	7
Triploidia	2
Trissomia 13	4
Trissomia 18	4
Trissomia 20 em mosaico	1
Trissomia 21	19
Trissomia X	2

1.13.2. Exames complementares de genética molecular

A tabela 3 identificou as 25 doenças raras, os respectivos genes (n=24), as alterações moleculares (n=4) e o número total de doentes (n=149) com diagnóstico por genética molecular.

A DMJ foi a patologia com maior número de doentes (51%) seguida da síndrome de X-frágil (5%). O conjunto dos doentes com neurofibromatose tipo 1, surdez severa neurossensorial bilateral, fibrose quística e leucodistrofia metacromática justificaram 12% dos diagnósticos moleculares.

Tabela 3 - Doentes com alteração molecular confirmada (n=149) por gene e por doença rara			
Doença rara	Gene	Alteração	Doentes
Anemia de Fanconi	FANCA	Delecção	2
Coroideremia	CHM	Mutação	1
Deficiência de L-aa aromát descarboxilase	DDC	Mutação	3
Distrofia muscular das cinturas, AR tipo 2B	DYSF	Mutação	1
Distrofia muscular, tipo Duchenne	DMD	Delecção	3
Doença de Charcot-Marie-Tooth, Tipo 1	PMP22	Duplicação	1
Doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 1A	PMP22	Duplicação	3
Doença de Machado-Joseph	ATXN3	Exp. tripletos CAG	88
Doença de Pompe	GAA	Mutação	3
Eritrodermia ictiosiforme cong. não-bolhosa	ALOX12B	Mutação	1
Esclerose tuberosa	TSC2	Mutação	3
Fibrose quística	CFTR	Delecção	4
Hemofilia A	F-VIII	Mutação	1
Hemofilia B	F-IX	Mutação	1
Leucodistrofia metacromática	ARSA	Mutação	4
Miopatia nemalínica congénita grave	NEB	Mutação	3
Neurofibromatose tipo 1	NF1	Mutação	5
Polineuropatia amiloidótica familiar	TTR	Mutação	2
Polipose adenomatosa familiar, AD	APC	Mutação	2
Pseudoxantoma elastico	ABCC6	Mutação	1
Síndrome de Hurler	IDUA	Mutação	1
Síndrome de Rett	MECP2	Mutação/duplicação	3
Síndrome de van Der Woude	IRF6	Mutação	1
Síndrome de X-frágil	FMR1	Exp. tripletos CGG	7
Surdez severa neurosensorial bilateral	GJB2	Mutação	5

1.13.3. Confirmação do diagnóstico por citogenética/genética molecular dos indivíduos da amostra nascidos com doença rara nos 10 anos do estudo

Foi obtida a confirmação do diagnóstico por citogenética em 10% (n=14) dos 139 recém-nascidos e em 7 doenças raras e por genética molecular em 10% (n=14) dos recém-nascidos e em 9 doenças raras.

1.14. Intervenções terapêuticas nos doentes

A maioria dos doentes com doença rara (97%) apenas pôde dispor de terapêutica sintomática e paliativa de acordo com o seu estado de saúde. Nas patologias com compromisso da actividade motora foi evidente uma boa adesão dos doentes à fisioterapia de reabilitação.

Para os 3 doentes com doença de Pompe tornou-se evidente uma melhoria clínica após introdução da terapêutica farmacológica de substituição específica para a patologia do doente, ainda que com custos associados muito elevados (a terapêutica para a família com doença de Pompe custa aproximadamente um milhão e cem mil euros/ano).

Os doentes com doença rara que beneficiaram de terapêutica cirúrgica para resolução das complicações associadas ao quadro clínico da doença rara em causa foram:

- Um doente com esclerose tuberosa (de um total de 3);
- Sete doentes com hidronefrose congénita, dos 12 com esta patologia;
- Um doente com anemia de Fanconi (n=2) com transplante de medula por leucemia mielóide crónica.

Dos 467 doentes apenas 3% (n=12) tiveram terapêutica específica direccionada para a patologia em causa.

1.15. Aconselhamento genético

Dos 159 doentes da consulta de Genética do HDES incluídos na amostra foi feito directamente aconselhamento genético a todos aqueles que reuniam indicação e condições de entendimento e indirectamente aos familiares/cuidadores dos restantes. Neste grupo foram incluídos os progenitores de fetos com doença rara.

Foi também feito aconselhamento genético aos 63 doentes como DMJ.

1.16. Diagnóstico pré-natal e diagnóstico pré-implantação

As condições acima referidas foram igualmente observadas a propósito do diagnóstico pré-natal e do diagnóstico pré-implantação. Todos os doentes com doença rara tiveram acesso a informação e aconselhamento reprodutivo.

Durante o período do trabalho de campo, nenhum indivíduo da amostra solicitou a realização de DPN/DPI.

1.17. Mortalidade dos doentes

No intervalo de tempo do estudo ocorreram 20 óbitos em doentes da amostra dos quais 35% (n=7) foram em crianças com menos de 1 ano de idade. O total de óbitos foi reportado a 11 doenças raras diferentes.

A tabela 4 mostrou os dados apurados por doença, total de casos, data de nascimento e ano do óbito.

Tabela 4 - Mortalidade dos doentes com doença rara (n=20)			
Doença raras	Total	Ano de Nascimento	Ano do Óbito
Acondroplasia e glomeroesclerose	1	1962	2009
Canal aurículoventricular - hipoplasia ventricular	1	2009	2009
Deficiência do complexo 5 da cadeia respiratória mitocondrial	1	2010	2010
Deficiência L-aminoácidos aromáticos descarboxilase	2	2000	2005
		2001	2002
Doença de Machado-Joseph	6	1934	2003
		1929	2006
		1967	2006
		1935	2007
		1946	2007
		1950	2007
Miopatia nemalinica congénita grave	2	1998	2009
		2006	2008
Pineoblastoma	1	2002	2005
Síndrome de Hurler	1	1999	2001
Síndrome Polimalformativa	3	1996	2003
		2001	2001
		2006	2007
Tetralogia de Fallot	1	2005	2005
Trissomia 13	1	2008	2009

A DMJ (30%) foi a doença com maior mortalidade seguida das síndromes polimalformativas (15%).

1.18. Concelho de residência

O número total de habitantes teve como base os resultados preliminares do Censo de 2011²⁵.

No concelho de Ponta Delgada residia o maior número de doentes 62% (n=290: 145 do sexo masculino, 144 do sexo feminino e 1 triplóide). Nos concelhos da Ribeira Grande e da Lagoa residiam, respectivamente, 17% (n=81: 31 do sexo masculino e 50 do sexo

feminino) e 9% dos doentes (n=42: 21 do sexo masculino e 21 do sexo feminino). Os concelhos de Vila Franca do Campo, Vila da Povoação e Nordeste contribuíram no total com 12% (n=54: 26 do sexo masculino, 27 do sexo feminino e 1 triplóide pertencente ao concelho do Nordeste).

O gráfico 12 mostrou a distribuição de 465 doentes (foram excluídos os 2 triplóides), considerando o género, pelos concelhos de residência.

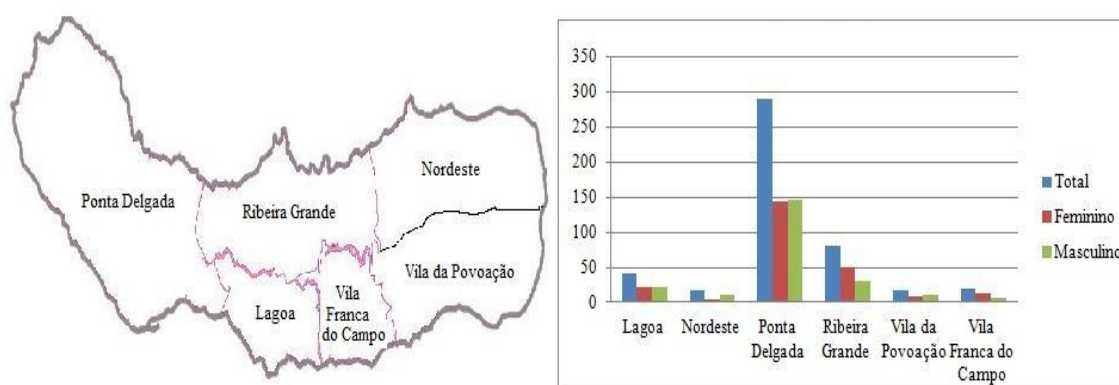


Gráfico 12 - Doentes com doença rara por género e concelhos de residência

O quadro 10 relacionou os habitantes e doentes com doença rara por concelho de residência. As percentagens foram uniformemente muito pequenas.

Quadro 10 - Relação entre habitantes e doentes com doença rara por concelho de residência						
Concelhos	Habitantes	Doentes				%
		Total	Feminino	Masculino	Triplóide	
P. Delgada	68809	290	144	145	1	0,4
R. Grande	32112	81	50	31	0	0,25
Lagoa	14416	42	21	21	0	0,3
V. F. Campo	11229	19	13	6	0	0,17
Vila da Povoação	6327	18	8	10	0	0,3
Nordeste	4937	17	5	11	1	0,3

A tabela F localizada no anexo 3 descreve a distribuição dos 467 doentes com doença rara (número total e por sexo) pelos concelhos e freguesias de residência na ilha de S. Miguel.

1.19. Freguesias de residência

O gráfico 13 mostrou a distribuição dos 467 doentes com doença rara (por número total e por género) pelos 6 concelhos e 64 freguesias de residência na ilha de S. Miguel.

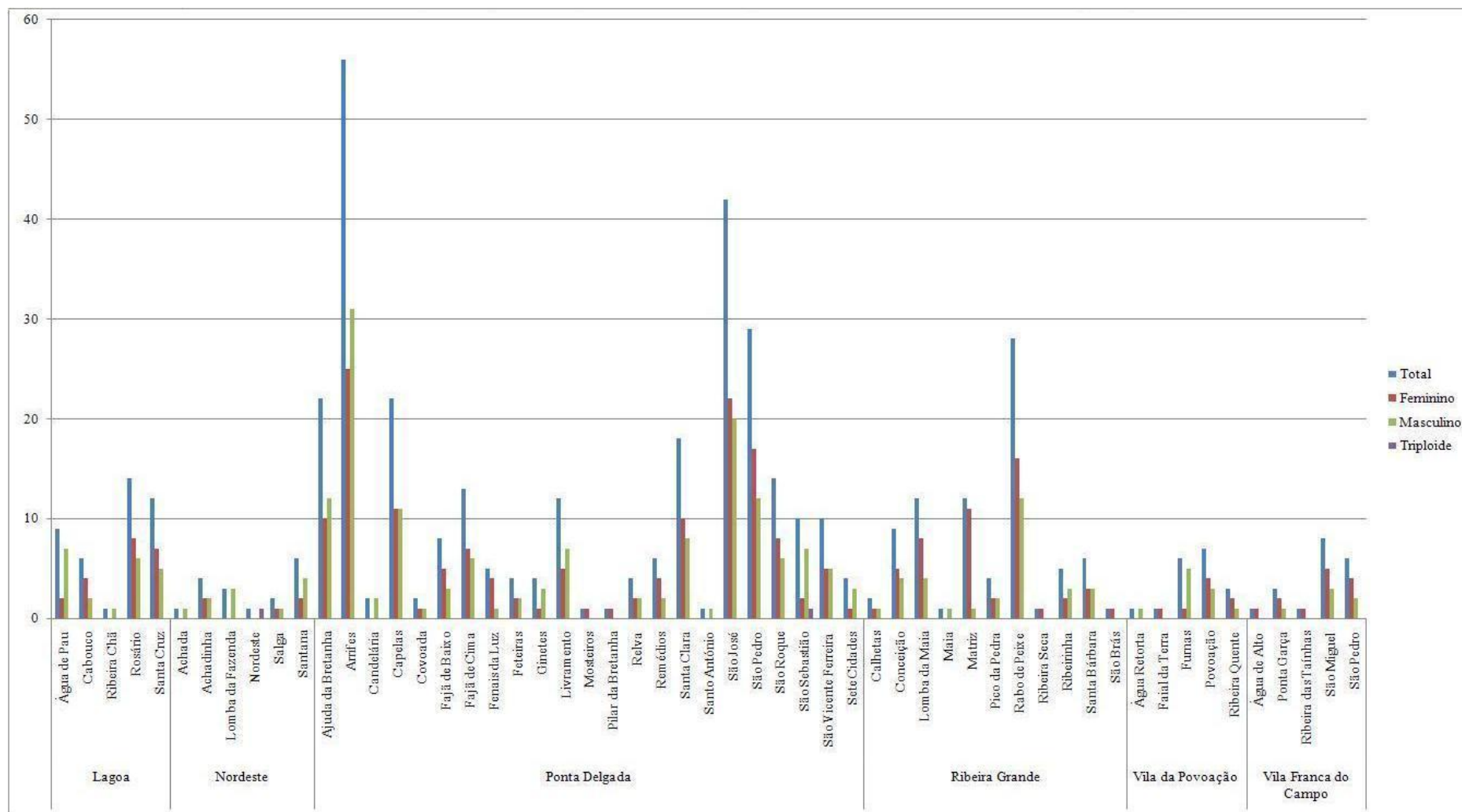


Gráfico 13 - Doentes com doença rara por sexo, por freguesias e concelhos de residência (n=467)

As 19 freguesias que registaram maior número de doentes com doença rara foram sintetizadas na tabela 5. As percentagens referidas são relativas ao número total de doentes com doença rara para cada concelho.

Tabela 5 - Freguesias com maior número de doentes com doença rara			
Concelhos	Freguesia	Doentes	%
Vila Franca Campo (n=19)	São Miguel	8	42
	São Pedro	6	32
Ribeira Grande (n=81)	Rabo de Peixe	28	35
	Matriz	12	15
	Lomba da Maia	12	15
Nordeste (n=17)	Santana	6	35
	Achadinha	4	23
	Lomba da Fazenda	3	18
Vila da Povoação (n=18)	Povoação	7	39
	Furnas	6	33
	Ribeira Quente	3	17
Lagoa (n=42)	Rosário	14	33
	Santa Cruz	12	29
	Água de Pau	9	22
Ponta Delgada (n=290)	Arrifes	56	19
	São José	42	14
	São Pedro	29	10
	Ajuda da Bretanha	22	8
	Capelas	22	8

Das 19 freguesias que registaram maior número de doentes com doença rara merecem destaque as freguesias dos Arrifes (7086 habitantes*), São José (5934 habitantes*) e São Pedro (7742 habitantes*) do concelho de Ponta Delgada e a freguesia de Rabo de Peixe (8866 habitantes*) do concelho da Ribeira Grande por serem igualmente as freguesias com maior número de habitantes. Na freguesia da Ajuda da Bretanha (661 habitantes*), do concelho de Ponta Delgada foram referenciados 22 doentes.

*O número total de habitantes das freguesias teve como base, os resultados finais do Censo de 2011, uma vez que os dados referentes às freguesias não constavam dos resultados provisórios pelo que só puderam ser processados quando foram publicados os dados definitivos pelo Instituto Nacional de Estatística (INE) (In: Censos 2011. <http://estatistica.azores.gov.pt/upl/%7bb6051d72-fdd2-4442-9a84-21f34f6f190f%7d.pdf>; acedido em 7-5-2014).

1.19.1. Distribuição das doenças raras por freguesia de residência

Para 165 das 166 doenças raras não foi encontrada nenhuma freguesia que registasse uma predominância duma determinada patologia independentemente do seu número de habitantes, tal como se pode verificar na tabela F localizada no anexo 3. Será apenas de referir que dos 56 doentes com doença rara da freguesia dos Arrifes 15 eram doentes com DMJ e dos 22 doentes com doença rara da Ajuda da Bretanha 18 eram doentes com DMJ (46% dos doentes com DMJ residiam nas freguesias da Ajuda da Bretanha e dos Arrifes).

2. Resultados relativos aos fetos com doença rara

A revisão do registo das amniocenteses realizadas no Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do HDES entre 2001 e 2010 e a verificação dos respectivos processos clínicos permitiram reconhecer 36 fetos com doença rara com diagnóstico realizado no período pré-natal. A este número foram adicionados, na revisão dos processos do HDE 5 fetos que foram incluídos na amostra.

A subamostra ficou assim constituída por 41 fetos com 15 doenças raras diferentes que foram agrupadas sob a designação de “doença rara reconhecida em DPN” e “doença rara não descrita por DPN”.

A tabela 6 caracterizou os fetos com doença rara (n=41) quanto aos seguintes dados: doenças raras associadas, número total, género, natureza genética, tipo de hereditariedade, classificação ORPHA e CID-10, prevalência, idade de início da doença rara descrita na literatura, diagnóstico por citogenética e/ou por ecografia obstétrica e decisão sobre as intervenções clínicas.

Para além dos 41 fetos verificou-se que em cinco doentes (2 do sexo feminino e 3 do sexo masculino, detectados na revisão dos processos do HDE) da amostra o diagnóstico de hidronefrose congénita tinha sido feito no período pré-natal. A tabela G incluída no anexo 3 identificou e quantificou as características dos casos clínicos com doenças raras por DPN (n=46).

O número total de casos clínicos com diagnóstico feito no período pré-natal foi de 46 e foram identificadas 16 doenças raras.

Tabela 6 - Fetos com doença rara (n=41)

Doenças raras	T	F	M	Natureza Genética	Tipo de hereditariedade	Código ORPHA	Prevalências da Orphanet	Código ICD 10	Idade de início	Diagnóstico por		Decisão/Intervenção	
										Ecografia Obstétrica	Citogenética	IMG/morte "in utero"	Nado Vivo
Acondroplasia	1	1	0	Com etiologia genética conhecida	AD	2022	1-9 / 100 000	Q77.4	Neonatal/infância	Sim	Não	1 IMG	-
Delecção 11p	1	0	1	Com etiologia genética conhecida	Cromossomopatia	77	Desconhecida	Q13.1	Neonatal/infância	Não	Sim	1 IMG	-
Encefalocelo	1	1	0	Sem etiologia genética conhecida	Desconhecida	199647	Desconhecida	Q01	Desconhecida	Sim	Não	1 IMG	-
Fibroelastose endomiocárdica	1	0	1	Com etiologia genética conhecida	AR/Ligado ao X Dominante/Ligado ao X Recessiva	2022	Desconhecida	I42.4	Neonatal/infância	Não	Sim	1 morte "in utero"	-
Gastrosquisis	1	1	0	Sem etiologia genética conhecida	Desconhecida	2368	1-5 / 10 000	Q79.3	Neonatal/infância	Sim	Não	-	1 nado vivo
Hidrocefalia AR	2	0	2	Com etiologia genética conhecida	AR	2185	Desconhecida	Q03.8	Desconhecida	Sim	Não	2 IMG	-
Monossomia parcial do cr4 e trissomia parcial do cr12	1	1	0	Com etiologia genética conhecida	Cromossomopatia	Não tem	Desconhecida	Não tem	Neonatal/infância	Não	Sim	1 IMG	-
Monossomia parcial do cr10e trissomia parcial do cr5	2	2	0	Com etiologia genética conhecida	Cromossomopatia	Não tem	Desconhecida	Não tem	Neonatal/infância	Não	Sim	2 IMG	-
Síndrome de Turner	6	6	0	Com etiologia genética conhecida	Cromossomopatia	881	1-5 / 10 000	Q96	Neonatal/infância	Não	Sim	3 IMG	3 nados vivos
Triploidia	2	x	x	Com etiologia genética conhecida	Cromossomopatia	3376	Desconhecida	Q92.7	Neonatal/infância	Não	Sim	2 IMG	-
Trissomia 13	3	2	1	Com etiologia genética conhecida	Cromossomopatia	3378	1-9/100 000	Q91.4	Neonatal/infância	Não	Sim	3 IMG	-
Trissomia 18	4	2	2	Com etiologia genética conhecida	Cromossomopatia	3380	1-5/10 000	Q91.0	Neonatal/infância	Não	Sim	4 IMG	-
Trissomia 20 em mosaico	1	1	0	Com etiologia genética conhecida	Cromossomopatia	1724	Desconhecida	Q92.1	Desconhecida	Não	Sim	1 IMG	-
Trissomia 21	14	10	4	Com etiologia genética conhecida	Cromossomopatia	870	1-5 / 10 000	Q90	Neonatal/infância	Não	Sim	13 IMG	1 nado vivo
Trissomia X	1	1	0	Com etiologia genética conhecida	Cromossomopatia	3375	1-5 / 10 000	Q97.0	Neonatal/infância	Não	Sim	-	1 nado vivo

2.1. Distribuição por género

Dos 41 fetos com doença rara identificados 66% (n=27) pertenciam ao sexo feminino, 29% (n=12) pertenciam ao sexo masculino e 5% (n=2) eram triplóides.

2.2. Diagnóstico dos fetos

O gráfico 14 (sintetizando a tabela 6) mostrou a distribuição dos 41 fetos pelas 15 doenças raras associadas. A trissomia 21 com 34% (n=14: 10 do sexo feminino e 4 do sexo masculino) e a síndrome de Turner com 15% (n=6) foram as doenças raras mais frequentes associadas às alterações fetais.

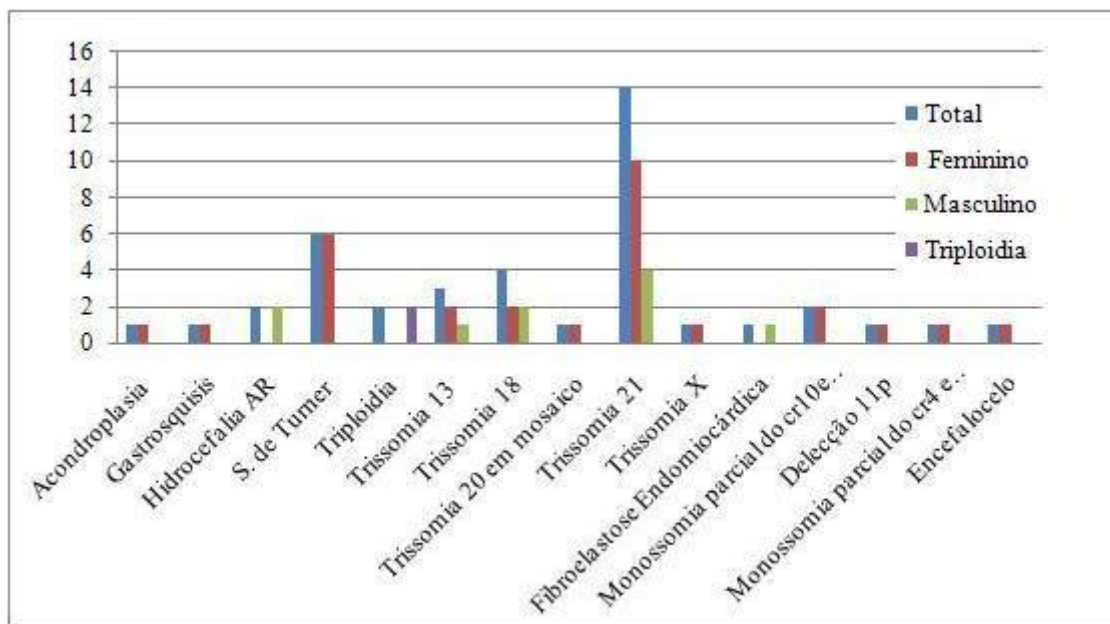


Gráfico 14 - Fetos por género e por doença rara (n=41)

2.2.1. Diagnóstico dos fetos com doença rara por grupo nosológico

De acordo com a classificação nosológica adoptada na Tabela E os 41 fetos com doença rara foram repartidos por cinco grupos nosológicos (cardiologia; ortopedia; anomalia cromossómica; gastroenterologia; neurologia e OB/GIN). Aproximadamente 81% dos fetos (n=33) tinha uma anomalia cromossómica.

2.2.2. Distribuição por ano

A maior frequência anual dos fetos da amostra ocorreu nos anos 2005, 2008 (ambos com 7 fetos com doenças raras) e 2010 com 10 fetos diagnosticados (gráfico 15).

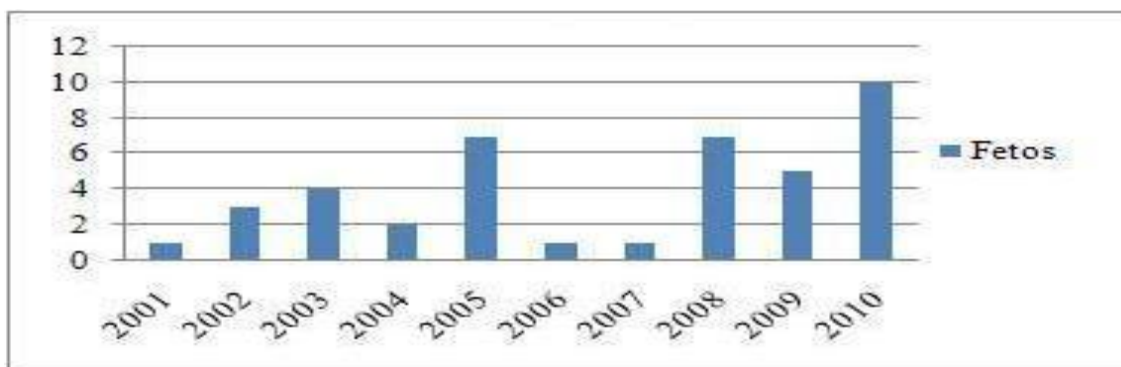


Gráfico 15 - Distribuição anual dos fetos com doença rara (n=41)

2.2.3. Distribuição dos casos clínicos com “doença rara reconhecida em DPN”

Os 46 casos clínicos com “doença rara reconhecida em DPN” tiveram como etiologias mais frequentes a trissomia 21 com 31% (n=14), a síndrome de Turner com 13% (n=6) e a hidronefrose congénita com 11% (n=5) dos casos clínicos.

2.3. Classificação CID-10 e ORPHA

Todas as doenças identificadas nos fetos da amostra tinham códigos ORPHA e CID-10, com exceção dos três fetos em que foram diagnosticadas duas “doenças raras não descritas por DPN”: 2 fetos do sexo feminino com cariotipo 46,XX,der(10)t(5;10)(q23;q25) e um feto do sexo masculino com cariotipo 46,XY,der(4)t(4;12)(p12;p13)mat.

2.4. Natureza genética das doenças dos fetos com doença rara

Dos 41 fetos com 15 doenças raras diferentes, 39 tinham doença rara com etiologia genética conhecida com exceção de dois casos com os diagnósticos de encefalocelo e gastrosquisis.

2.4.1. Natureza genética das doenças dos doentes com doenças raras por DPN

Uma vez que, de acordo com a ORPHANET, a hidronefrose congénita tem etiologia genética conhecida constata-se que foram diagnosticadas 14 doenças raras com etiologia genética conhecida nos 44 casos clínicos com “doença rara reconhecida em DPN”.

2.5. Hereditariedade dos fetos

Os 39 fetos com 13 doenças raras com etiologia genética conhecida foram divididos em dois grupos de acordo com o tipo de hereditariedade: 4 fetos com 3 doenças raras com hereditariedade mendeliana e 35 fetos com 10 cromossomopatias diferentes (gráfico 16). Assim sendo, 90% (n=35) dos fetos com doença rara com etiologia genética conhecida tinham cromossomopatias.

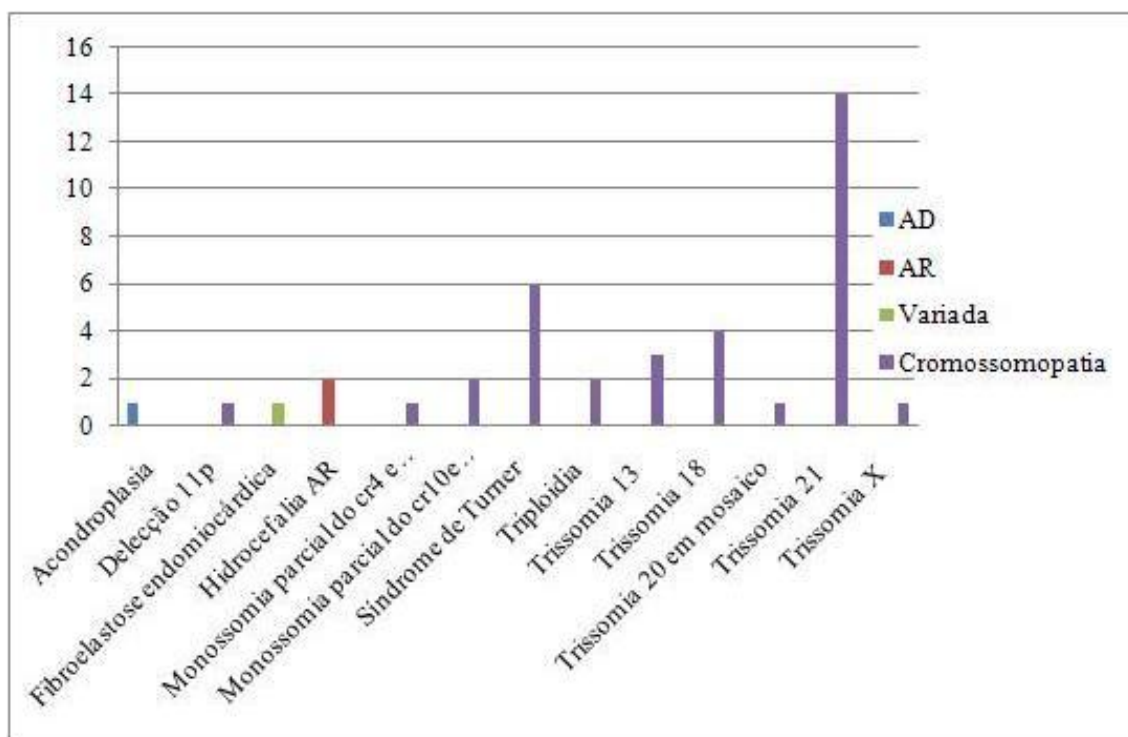


Gráfico 16 - Distribuição dos fetos por tipo de hereditariedade e por doença rara (n=39)

Como referido anteriormente a componente hereditária por translocação herdada materna foi confirmada no feto com monossomia parcial do braço curto do cromossoma 4 e trissomia parcial do braço curto do cromossoma 12 e foi suspeitada nos 2 fetos, de 2 gestações diferentes dos mesmos progenitores, com monossomia parcial do braço longo do cromossoma 10 e trissomia parcial do braço longo do cromossoma 5.

Os 4 fetos com hereditariedade mendeliana tiveram acondroplasia (n=1), hidrocefalia autossômica recessiva (n=2) e fibroelastose endomiocárdica (n=1). Estas patologias tinham respectivamente modo de transmissão autossómico dominante, autossómico recessivo e variado (AR/Ligado ao X Dominante/Ligado ao X Recessivo).

A ORPHANET contém uma entrada designada hidrocefalia congénita (ORPHA2185) e reconhece as formas autossômica recessiva e ligada ao X recessiva remetendo para o OMIM (MIM #236600). O OMIM classifica a hidrocefalia autossômica recessiva como tendo hereditariedade autossômica recessiva e ligada ao X recessiva. Pela história clínica os dois fetos da amostra tinham hidrocefalia autossômica recessiva.

2.5.1. Hereditariedade dos casos clínicos com “doença rara reconhecida em DPN”

A hidronefrose congénita tinha hereditariedade autossômica dominante pelo que, comparando os diferentes tipos de hereditariedade dos 44 casos clínicos com “doença rara reconhecida em DPN” com etiologia genética conhecida, verificou-se que 80% (n=35) eram cromossomopatias e 14% (n=6) tinham hereditariedade autossômica dominante.

2.6. Consanguinidade nos fetos

Não foi verificada a presença de consanguinidade entre os progenitores dos fetos da amostra.

2.7. Confirmação diagnóstica e exames complementares de diagnóstico

Dos 41 fetos da amostra, em 85% (n=35), o diagnóstico foi confirmado por técnicas de citogenética. Para os restantes 15% (n=5) dos fetos, o diagnóstico foi feito por técnicas ecográficas. São os casos de acondroplasia* (n=1), encefalocelo (n=1), hidrocefalia autossômica recessiva (n=2) e gastrosquisis (n=1). Num outro caso em que a ecografia obstétrica mostrava hidrôpsia fetal e cardiopatia (fibroelastose endomiocárdica) ocorreu morte fetal *in útero* às 30 semanas de gestação (no final do ano 2010 ainda se aguardava o relatório da anatomohistologia fetal).

*É hoje reconhecido que as mutações no gene FGFR3 são causa de acondroplasia todavia, no caso clínico reportado o diagnóstico foi feito por ecografia.

2.7.1. Confirmação diagnóstica dos casos clínicos com “doença rara reconhecida em DPN”

Os cinco casos clínicos de hidronefrose congénita tiveram o diagnóstico durante a gestação por ecografia.

2.8. Intervenções/decisões nos fetos

Não houve qualquer intervenção terapêutica *in útero* para os fetos com doença rara identificados.

Nos 41 fetos da amostra, de acordo com as solicitações dos progenitores, foram realizadas 34 IMGs. Seis dos fetos com doença rara, atingiram o final da gestação: três

com síndrome de Turner, um com trissomia X, um com gastrosquisis e um feto com trissomia 21. Como referido anteriormente, o feto com fibroelastose endomiocárdica teve morte fetal *in útero* às 30 semanas de gestação.

2.9. Concelhos de residência

O gráfico 17 demonstra a distribuição dos fetos com doenças raras por género e pelos concelhos de residência da ilha de S. Miguel.

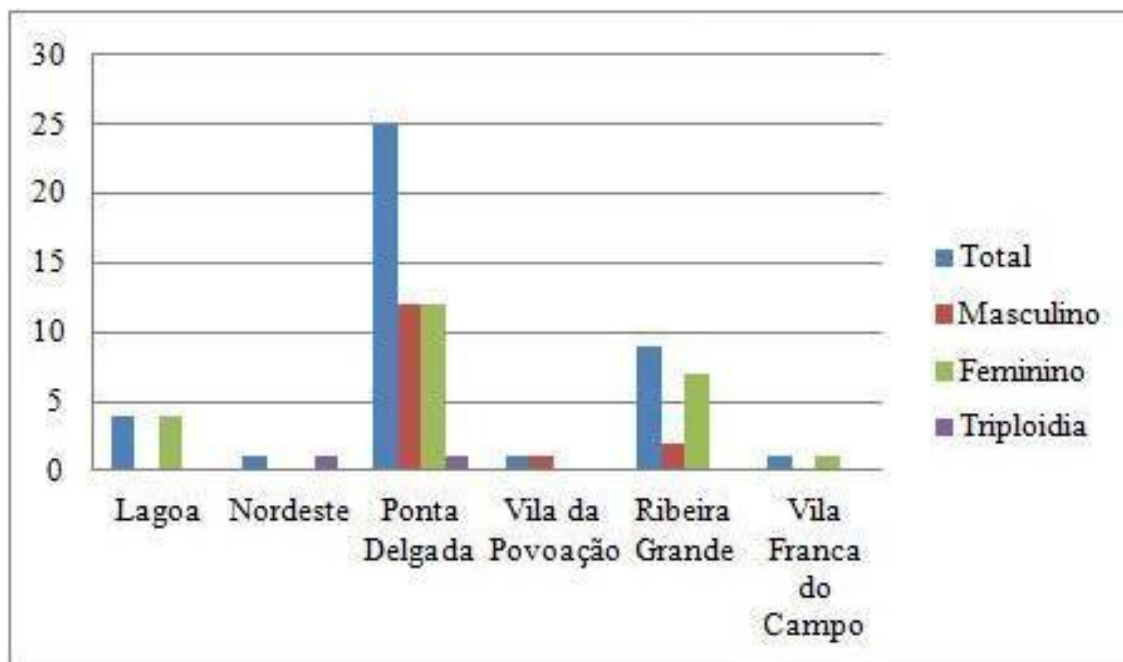


Gráfico 17 - Fetos com doença rara por género e concelhos de residência (n=41)

Dos 41 fetos com doença rara 56% (n=23: 12 sexo feminino, 10 sexo masculino e 1 triploide) pertenciam ao concelho de Ponta Delgada e 10% (n=4: 4 sexo feminino) ao da Lagoa.

2.9.1. Concelhos de residência dos casos clínicos com “doença rara reconhecida em DPN”

As residências dos cinco casos clínicos com hidronefrose congénita localizaram-se nos concelhos da Lagoa (n=2), de Ponta Delgada (n=1) e da Ribeira Grande (n=2).

Considerando os 46 casos clínicos com “doença rara reconhecida em DPN” Ponta Delgada (57%) foi o concelho que registou maior número de casos seguido dos concelhos da Ribeira Grande (24%) e da Lagoa (13%).

2.10. Freguesias de residência

O gráfico 18 mostrou a distribuição dos fetos, considerando o género, pelas freguesias da ilha de S. Miguel, tendo também em conta os concelhos de residência.

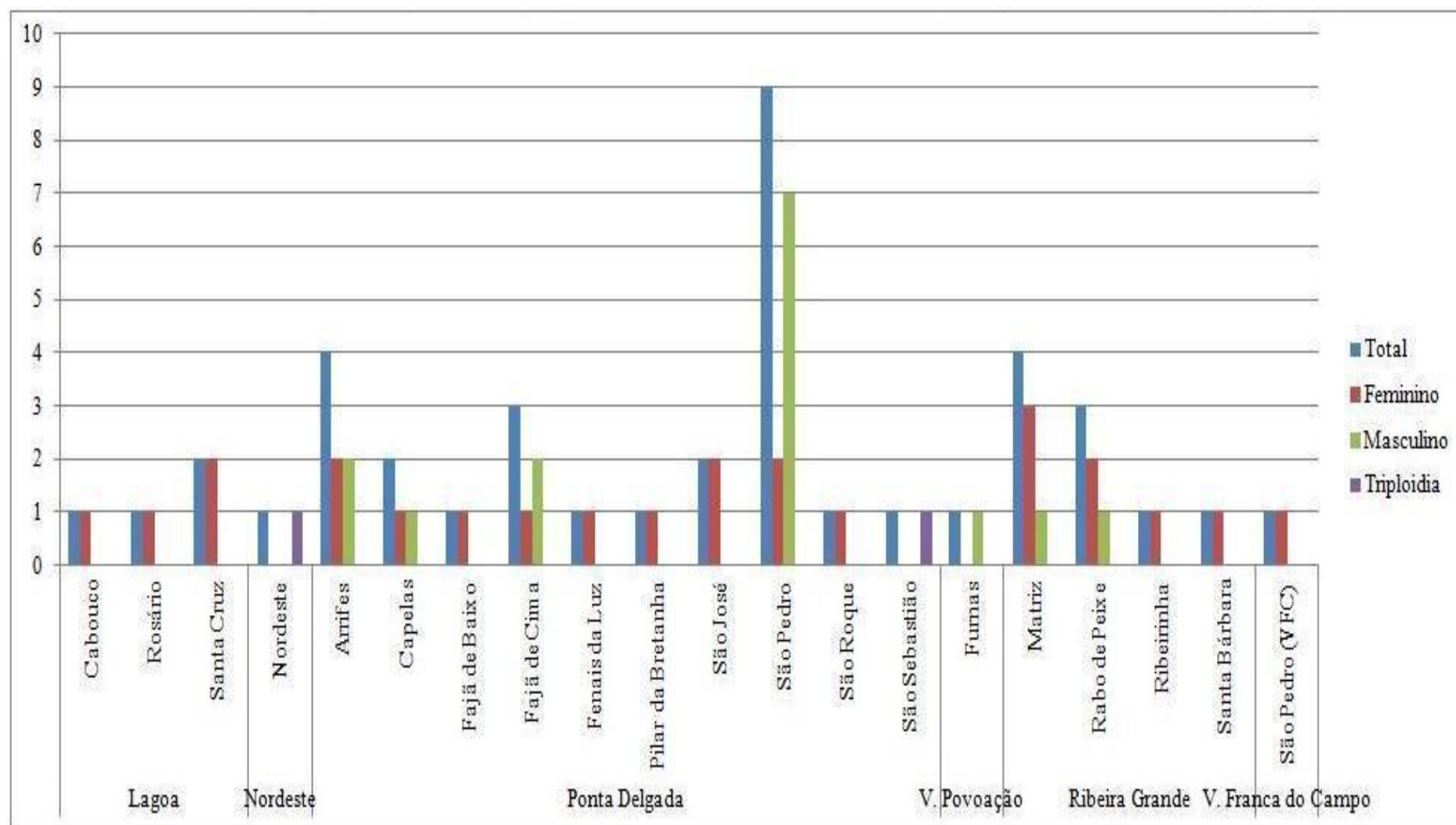


Gráfico 18 - Fetos com doença rara, por sexo, por freguesias e por concelhos de residência (n=41)

As sete freguesias que registaram maior número de fetos com doença rara estão representadas no quadro 11. Estas freguesias eram também as mais populosas na subamostra considerada. As percentagens referidas são relativas ao número total de fetos com doença rara para cada concelho.

Quadro 11 - Freguesias com maior número de fetos com doença rara			
Concelhos	Freguesia	Fetos	%
Ribeira Grande (n=9)	Rabo de Peixe	3	33
	Matriz	4	44
Ponta Delgada (n=25)	Arrifes	4	16
	São José	2	8
	São Pedro	9	36
	Capelas	2	8
	Fajã de Cima	3	12

Das 7 freguesias que registaram maior número de fetos com doença rara merecem destaque as freguesias de São Pedro (7742 habitantes*), dos Arrifes (7086 habitantes*) e da Fajã de Cima (3438 habitantes*) do concelho de Ponta Delgada e as freguesias da Matriz (3968 habitantes*) e de Rabo de Peixe (8866 habitantes*) do concelho da Ribeira Grande.

*O número total de habitantes das freguesias teve como base, os resultados finais do Censo de 2011, uma vez que os dados referentes às freguesias não constavam dos resultados provisórios pelo que só puderam ser processados quando foram publicados os dados definitivos pelo Instituto Nacional de Estatística (INE) (In: Censos 2011. <http://estatistica.azores.gov.pt/upl/%7bb6051d72-fdd2-4442-9a84-21f34f6f190f%7d.pdf>; acedido em 7-5-2014).

2.10.1. Freguesias de residência dos casos clínicos com “doença rara reconhecida em DPN”

As residências dos 5 casos clínicos com hidronefrose congénita localizaram-se nas freguesias de Água de Pau (n=1) e da Ribeira Chã (n=1) no concelho da Lagoa; na freguesia de São Pedro (n=1) no concelho de Ponta Delgada e na freguesia da Matriz (n=2) no concelho da Ribeira Grande.

3. Resultados relativos aos doentes com DMJ

O número total de doentes com DMJ na amostra foi de 88 atendendo ao somatório dos 63 afectados com história clínica e familiar de DMJ com os 25 indivíduos em risco que tiveram o teste preditivo alterado, na consulta de Genética do HDES. Dependendo da variável estudada a referência foi dirigida à globalidade da subamostra (n=88) ou apenas uma parte (n=63), os doentes da base de dados do GAIN.

A tabela H incluída no anexo 3 identificou os doentes com DMJ com sintomatologia segundo o género, os tipos clínicos, a confirmação molecular: teste diagnóstico (TD) e teste preditivo (TP), os concelhos e as freguesias de residência da ilha de S. Miguel.

3.1. Distribuição por sexo

Dos 88 doentes com DMJ identificados 60% (n=53) pertenciam ao sexo feminino e 40% (n=35) pertenciam ao sexo masculino.

3.2. Distribuição por idade cronológica

As idades registadas dos doentes com DMJ foram referenciadas à data da primeira consulta de Genética e a sua distribuição está descrita no gráfico 19. Os grupos etários com maior número de doentes foram os 26-30, 31-35 e 51-55 anos, que no total justificaram 49% (n=43) dos doentes estudados.

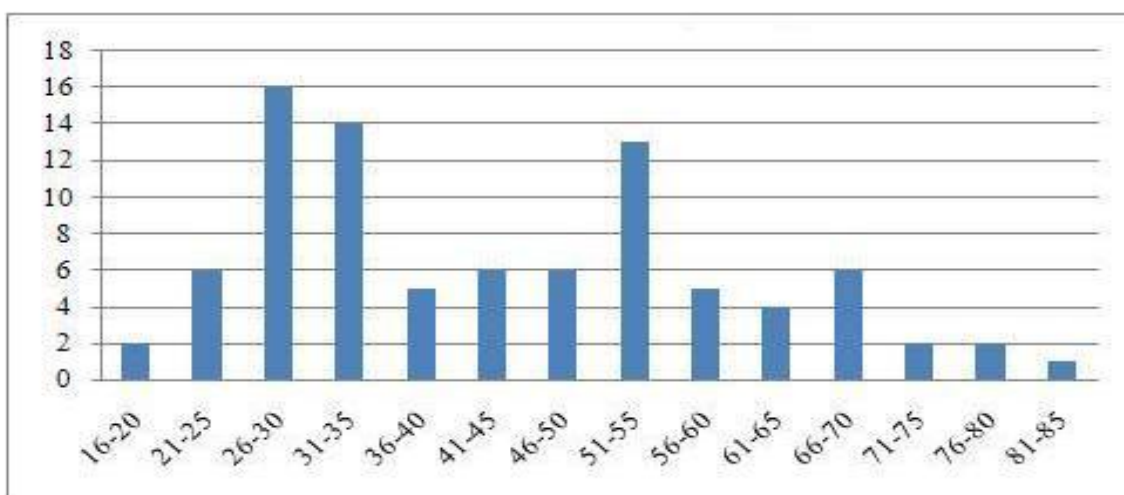


Gráfico 19 - Idade dos doentes com DMJ na primeira consulta de Genética (n=88)

A idade média da 1ª consulta dos doentes com DMJ foi 43,7 anos.

3.2.1. Intervalo entre a primeira consulta e a data do diagnóstico

O intervalo de tempo que mediou entre a primeira consulta e a data do diagnóstico de DMJ oscilou entre 0 e 3 anos. Em 84% (n=74) dos doentes o diagnóstico foi obtido no mesmo ano da primeira consulta.

O gráfico 20 mostra para os 88 doentes com DMJ, identificando o sexo, o intervalo de tempo (por triénio) que mediou entre a primeira consulta de Genética e o diagnóstico clínico/molecular dos doentes com DMJ.

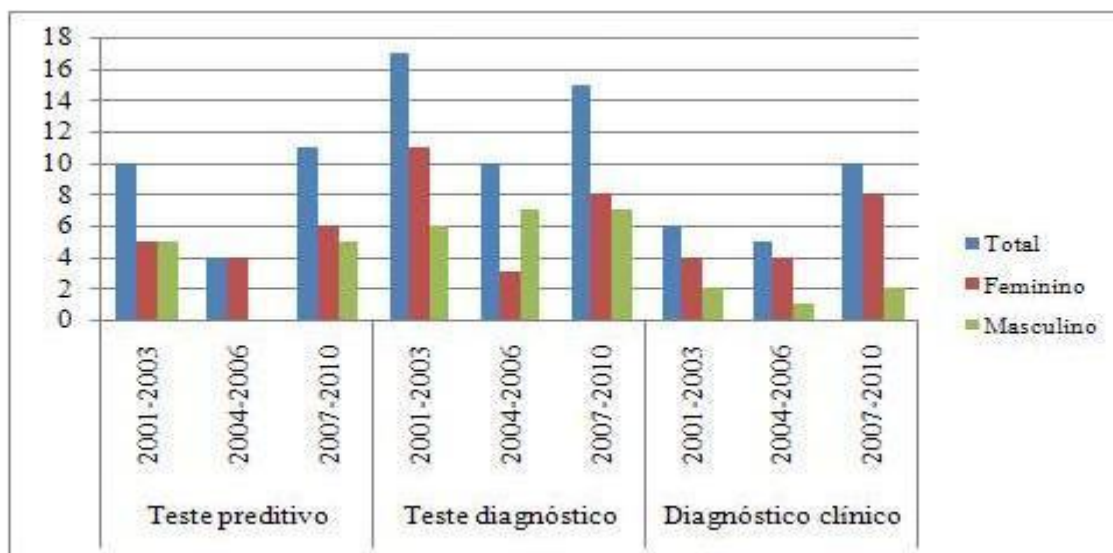


Gráfico 20 – Intervalo temporal entre a primeira consulta de Genética e o diagnóstico clínico/molecular dos 88 doentes com DMJ por sexo

Entre 2007 e 2010 verificou-se um aumento do número de doentes na primeira consulta e que tiveram confirmação diagnóstica clínica ou por genética molecular.

3.3. Idade de início dos sintomas nos doentes

Os períodos etários com maior número de doentes, quando estes já tinham manifestações clínicas corresponderam aos grupos 26-30 anos (n=13: 8 do sexo feminino e 5 do sexo masculino), 31-35 anos (n=10: 6 do sexo feminino e 4 do sexo masculino) e 46-50 anos (n=10: 6 do sexo feminino e 4 do sexo masculino), como foi descrito no gráfico abaixo. Em 6 doentes com DMJ não foi possível determinar a data do início dos sintomas.

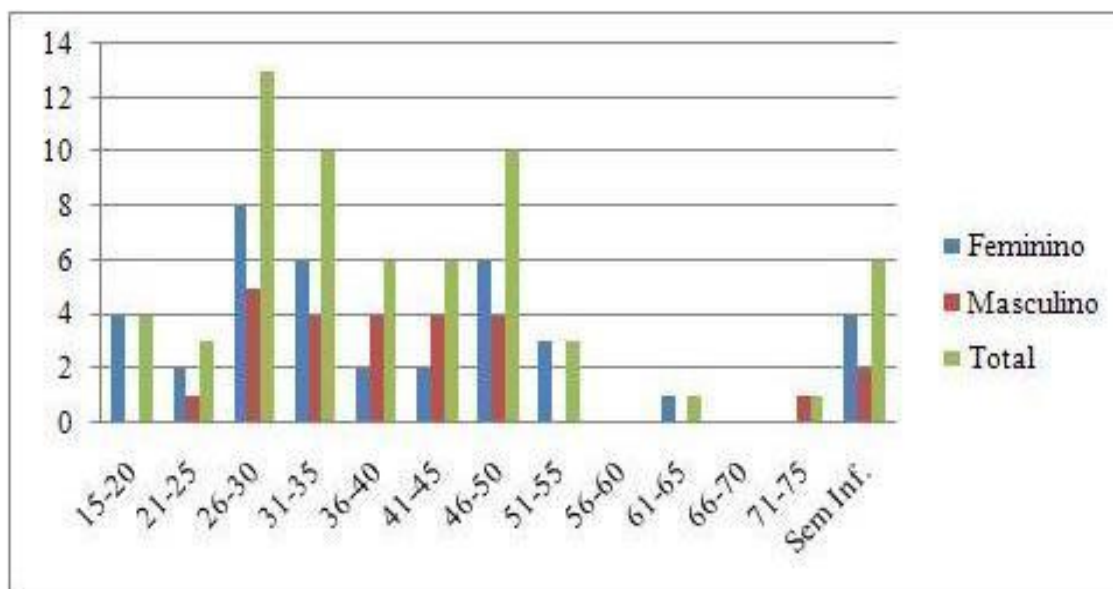


Gráfico 21 Idade do início de sintomas dos doentes com DMJ, por sexo (n=63)

A idade média do início dos sintomas dos 63 doentes com DMJ incluídos no GAIN foi 37 anos.

3.3.1. Intervalo entre as primeiras manifestações clínicas e o diagnóstico

Em 30% dos doentes (n=19) o intervalo entre a idade do início dos sintomas e o diagnóstico foi de 0 a 5 anos. Para os restantes 44 doentes, 21% (n=13) tiveram um intervalo entre 16 e 20 anos, 13% (n=8) entre 11 e 15 anos e 11% (n=7) entre 21 e 25 anos. Cinco doentes tiveram um intervalo entre 6 e 10 anos e 5 doentes tiveram um intervalo entre 26 e 40 anos. Em 6 doentes com DMJ não foi possível determinar o intervalo temporal uma vez que não estava registada a data de início de sintomas (gráfico 22).

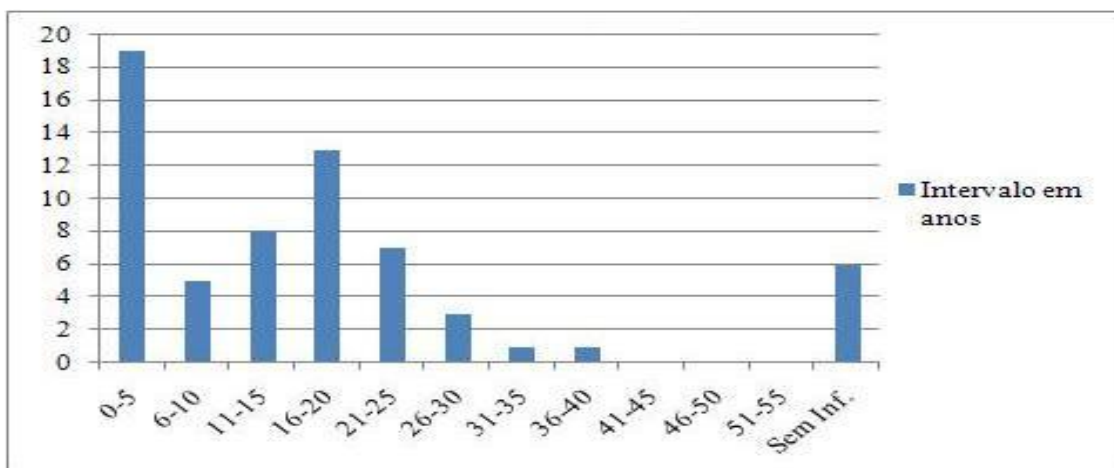


Gráfico 22 - Intervalo temporal entre o início de sintomas e o diagnóstico de DMJ (n=63)

3.4. Idade do diagnóstico

O gráfico 23 mostra por grupo etário e sexo a distribuição dos doentes (n=88: 53 do sexo feminino e 35 do sexo masculino). O universo considerado incluiu os 25 indivíduos que tiveram a confirmação diagnóstica através do teste preditivo para a DMJ. Os grupos etários com maior número de doentes foram os grupos 26-30 anos (n=17: 10 do sexo feminino e 7 do sexo masculino), 31-35 anos (n=14: 8 do sexo feminino e 6 do sexo masculino) e 51-55 anos (n=10: 5 do sexo feminino e 5 do sexo masculino) que corresponderam no conjunto a 46% (n=41) (respectivamente a 19,16 e 11%) dos doentes da subamostra.

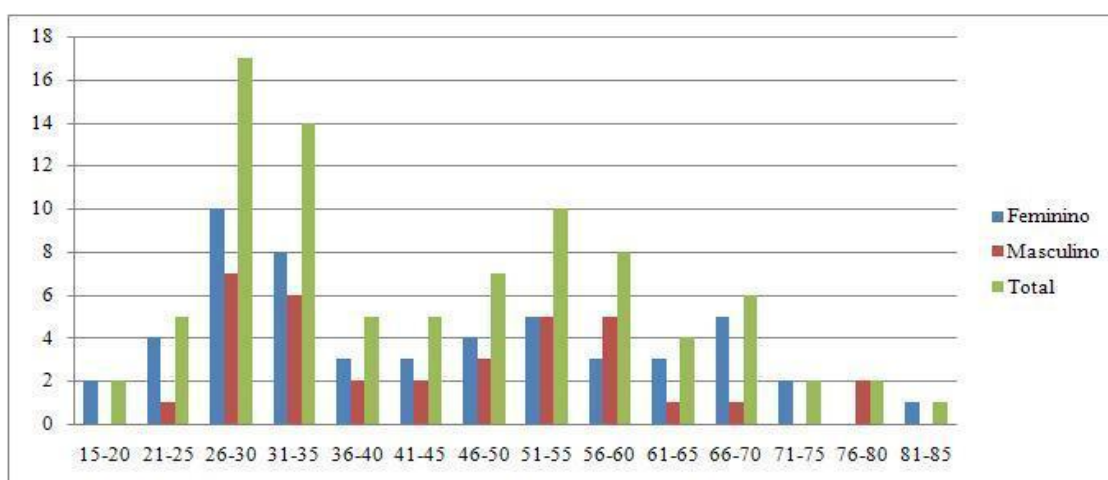


Gráfico 23 - Idade no diagnóstico dos doentes com DMJ na ilha de S. Miguel (n=88)

A idade média dos doentes com DMJ no diagnóstico foi 43,9 anos.

3.5. Tipos clínicos

A caracterização clínica dos doentes com DMJ foi feita de acordo com os diferentes tipos clínicos reconhecidos na literatura. Dos 63 doentes com DMJ com sintomatologia clínica apenas em 29% (n=18) foi registado o tipo clínico. O mais frequente (22%) foi o tipo 2 (n=14). Os tipos 1, 3 e 4 foram diagnosticados em apenas 4 doentes (2 doentes para o tipo 1 e um doente para os tipos clínicos 3 e 4).

A caracterização de acordo com o sexo permitiu identificar o tipo clínico em 11 doentes do sexo feminino (2 com tipo 1, 8 com tipo 2 e 1 com tipo 4) e em 7 doentes do sexo masculino (6 com tipo 2 e 1 com tipo 3). Dos restantes 45 doentes com DMJ em que não foi feito o diagnóstico do tipo clínico, 27 pertenciam ao sexo feminino e 18 pertenciam ao sexo masculino.

O gráfico 24 ilustra a distribuição dos tipos clínicos dos doentes com DMJ por sexo e por concelho de residência da ilha de S. Miguel. A maioria dos casos foi diagnosticada no concelho de Ponta Delgada (83%. n=15).

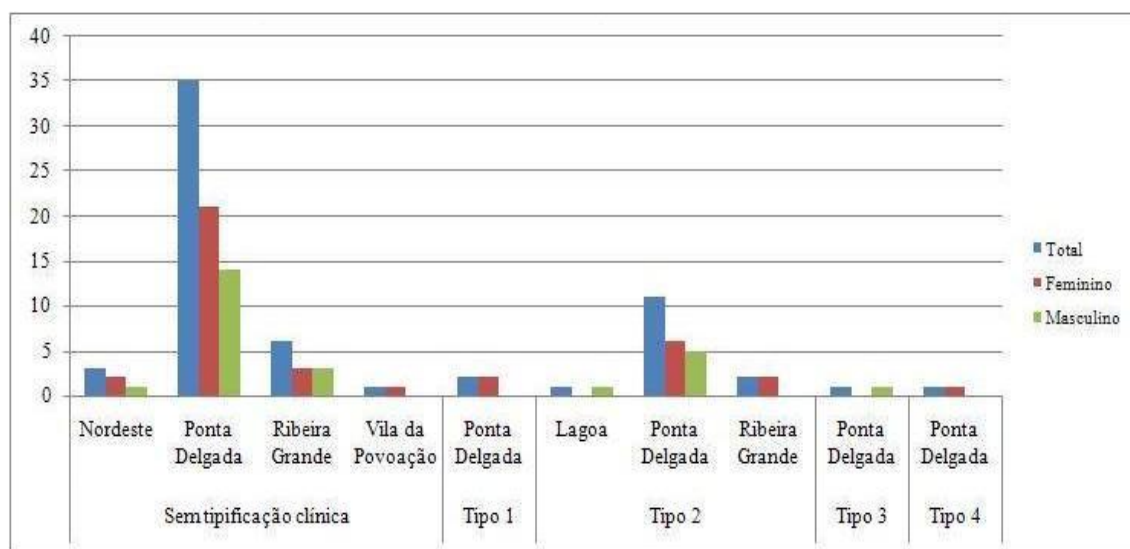


Gráfico 24 - Tipos clínicos dos doentes com DMJ por género e por concelhos de residência (n=63)

3.6. Teste genético de diagnóstico

Todos os doentes com clínica de DMJ (n=42) que fizeram o teste diagnóstico tiveram confirmação diagnóstica (TD+). Dos 18 doentes com tipo clínico definido 10 realizaram teste diagnóstico.

3.7. Nível de adesão ao teste preditivo

De acordo com Bettencourt *et al.* em 2008 a prevalência da DMJ nos Açores era de 1/3472¹²⁵ e o número estimado de indivíduos com 50% de risco era de 198 para a Região Autónoma dos Açores.

Até Dezembro de 2010 dos 198 indivíduos em risco para a DMJ 28,3% (n=56) solicitaram a adesão ao “Protocolo Adaptado de Aconselhamento Genético e Teste Preditivo na DMJ”. Destes 56 indivíduos em risco apenas num caso foi recusada a participação no protocolo. Os restantes (n=55) foram aceites e realizaram o teste preditivo.

Relativamente à ilha de S. Miguel, foram identificadas expansões patológicas em 25 indivíduos em risco (10 do sexo masculino e 15 do sexo feminino) e foram excluídos outros 25 indivíduos em risco (3 do sexo masculino e 22 do sexo feminino) por não revelarem expansões patológicas no gene. Em Dezembro de 2010 estavam ainda em curso 5 testes preditivos.

3.8. Diagnóstico dos doentes

Dos 88 doentes com DMJ incluídos na amostra, 76% (n=67) tiveram o diagnóstico confirmado por genética molecular.

Dos 67 doentes com DMJ com o diagnóstico confirmado por genética molecular 63% (n=42: 20 do sexo masculino e 22 do sexo feminino) eram doentes com sintomatologia e 37% (n=25: 10 do sexo masculino e 15 do sexo feminino) eram indivíduos em risco para a DMJ que aderiram ao protocolo acima referido.

O gráfico 25 identificou os doentes com DMJ com diagnóstico molecular (n=67) por género e pelos concelhos da ilha de S. Miguel.

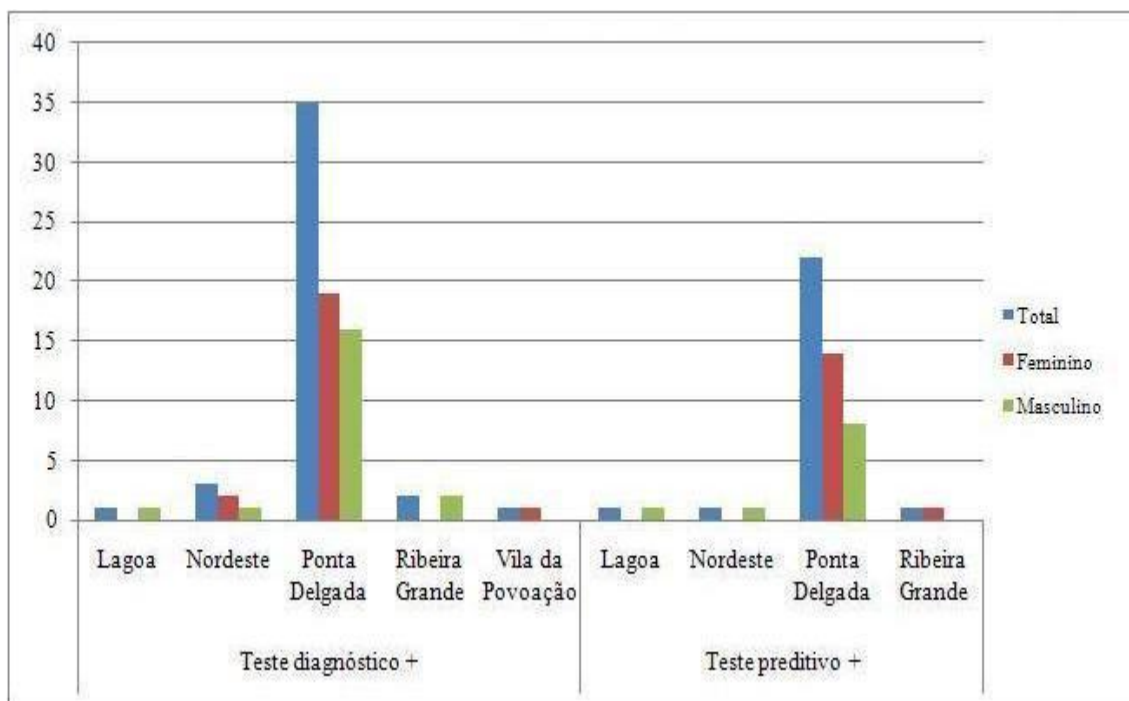


Gráfico 25 - Resultados de genética molecular na DMJ por género e por concelhos de residência (n=67)

A maioria dos diagnósticos moleculares decorreu no concelho de Ponta Delgada (n=57: TD+=35 e TP+=22).

3.9. Opções terapêuticas

Os 63 doentes com sintomatologia clínica tiveram seguimento na consulta de Neurologia do HDES com acesso imediato sempre que solicitado. A terapêutica utilizada foi sintomática e paliativa, nomeadamente para os sintomas depressivos. Todos os doentes fizeram fisioterapia e referiram melhoria da ataxia.

3.10. Distribuição do número de filhos

A determinação do número de filhos foi feita à data do diagnóstico. 93% (n=82) dos 88 doentes com DMJ tiveram 153 filhos. Não foi possível encontrar informação relativa a 6 doentes. O gráfico 26 descreve a quantificação do número de filhos dos doentes com DMJ. A maioria dos doentes cujo teste preditivo revelou expansão patológica (n=20) não tinha filhos. Dezasete doentes com sintomas de DMJ tinham dois filhos e doze doentes com sintomas de DMJ tinham três filhos.

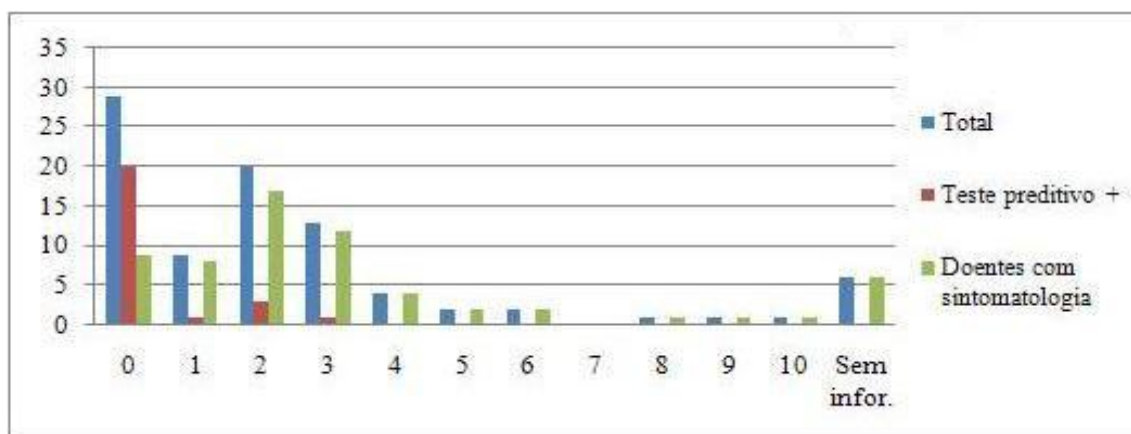


Gráfico 26 – Número de filhos dos doentes com DMJ (n=153)

3.11. Resultados relativos à figura de cuidador dos doentes

Foi confirmada a presença de 16 cuidadores de doentes com DMJ, dos quais 15 pertenciam ao sexo feminino e um ao sexo masculino. Todos os cuidadores tinham relações familiares com os doentes.

Em Dezembro de 2010 a presença dos cuidadores (n=16) era apenas justificada nos 57 doentes com sintomatologia clínica de DMJ uma vez que tinham sido excluídos os 25 doentes que tinham feito o teste preditivo que confirmou a doença e os seis óbitos registados nos doentes.

O gráfico 27 demonstra a distribuição dos 57 doentes com sintomatologia clínica de DMJ pelos diferentes cuidadores. 70% (n=40) ou não tinha cuidador (n=22) ou não existia informação disponível (n=18). Um dos doentes residia num lar com apoio e em 28% (n=16) dos doentes com sintomatologia clínica de DMJ foi possível identificar a presença de um cuidador.

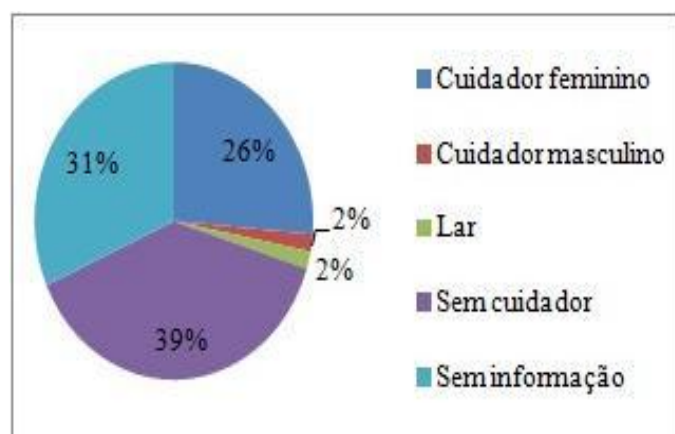


Gráfico 27 - Cuidadores de doentes com sintomatologia clínica de DMJ (n=57)

3.12. Aconselhamento genético

O aconselhamento genético foi facultado aos 88 doentes com DMJ.

3.13. Diagnóstico pré-natal e diagnóstico pré-implantação

Todos os doentes com DMJ (n=88) tiveram acesso à informação sobre atitudes reprodutivas, nomeadamente, sobre diagnóstico pré-natal e diagnóstico pré-implantação. Até Dezembro de 2010 não tinha havido qualquer pedido para a realização de qualquer das técnicas acima referidas.

3.14. Mortalidade nos doentes

Entre 2001 e 2010 ocorreram seis óbitos em doentes com DMJ: um em 2003, dois em 2006 e três em 2007. Como referido anteriormente a DMJ foi a doença rara que registou o maior número de óbitos na amostra considerada.

3.15. Associação de doentes e familiares de doentes

Em 2010, dos 57 doentes vivos e com sintomatologia de DMJ residentes na ilha de S. Miguel 56% (n=32) eram membros da Associação Atlântica de Apoio ao Doente de Machado-Joseph (AAADMJ).

3.16. Concelhos de residência

A distribuição dos 88 doentes com DMJ (número total e por sexo) pelos concelhos de residência da ilha de S. Miguel descrita no gráfico 28 demonstra que no concelho de Ponta Delgada residiam 82% dos doentes com DMJ (n=72: 44 sexo feminino e 28 sexo masculino) e no concelho da Ribeira Grande residiam 10% (n=9: 6 sexo feminino e 3 sexo masculino). Não foram registados doentes com DMJ no concelho de Vila Franca do Campo.

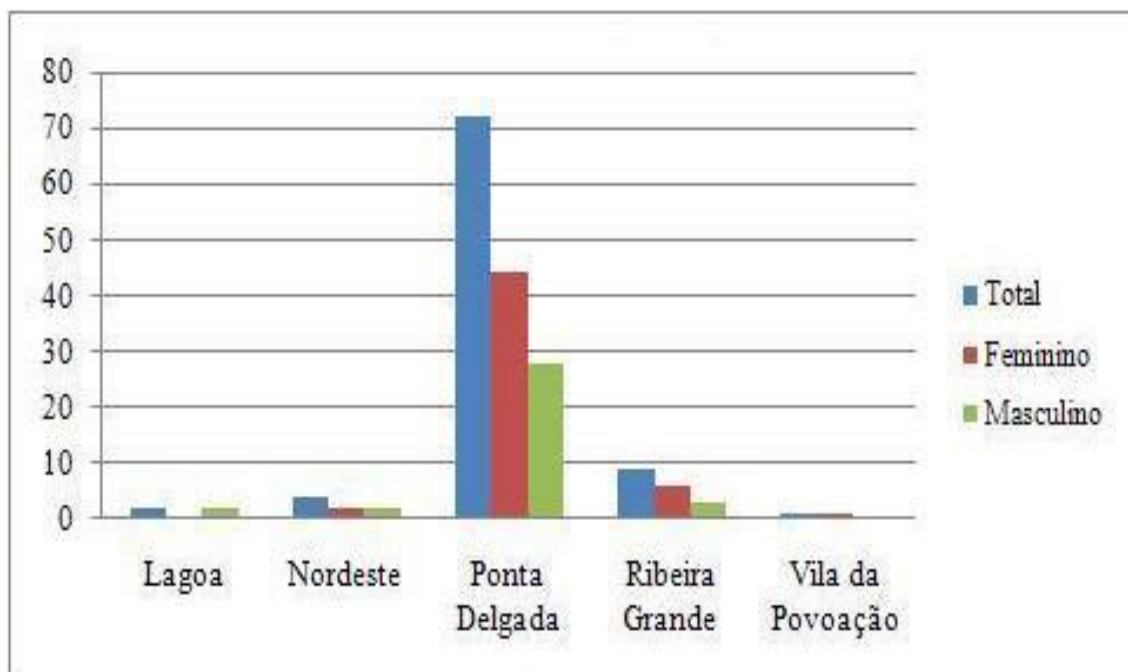


Gráfico 28 - Doentes com DMJ por género e concelhos de residência (n=88)

3.17. Freguesias de residência

O gráfico 29 demonstrou a distribuição dos 88 doentes com DMJ (número total e por sexo) pelas freguesias e pelos concelhos de residência da ilha de S. Miguel. As freguesias que registaram maior número de doentes com DMJ foram as freguesias da Ajuda da Bretanha (n=18: 9 sexo feminino e 9 sexo masculino) com 661 habitantes* e dos Arrifes (n=15: 8 sexo feminino e 7 sexo masculino) com 7086 habitantes* ambas pertencentes ao concelho de Ponta Delgada. A freguesia que registou maior número de doentes com DMJ do concelho da Ribeira Grande foi a freguesia da Lomba da Maia (n=7: 5 sexo feminino e 2 sexo masculino) com 1152 habitantes*. 46% dos doentes com DMJ residiam nas freguesias da Ajuda da Bretanha e dos Arrifes.

*O número total de habitantes das freguesias teve como base, os resultados finais do Censo de 2011, uma vez que os dados referentes às freguesias não constavam dos resultados provisórios pelo que só puderam ser processados quando foram publicados os dados definitivos pelo Instituto Nacional de Estatística (INE) (In: Censos 2011. <http://estatistica.azores.gov.pt/upl/%7bb6051d72-fdd2-4442-9a84-21f34f6f190f%7d.pdf>; acedido em 7-5-2014).

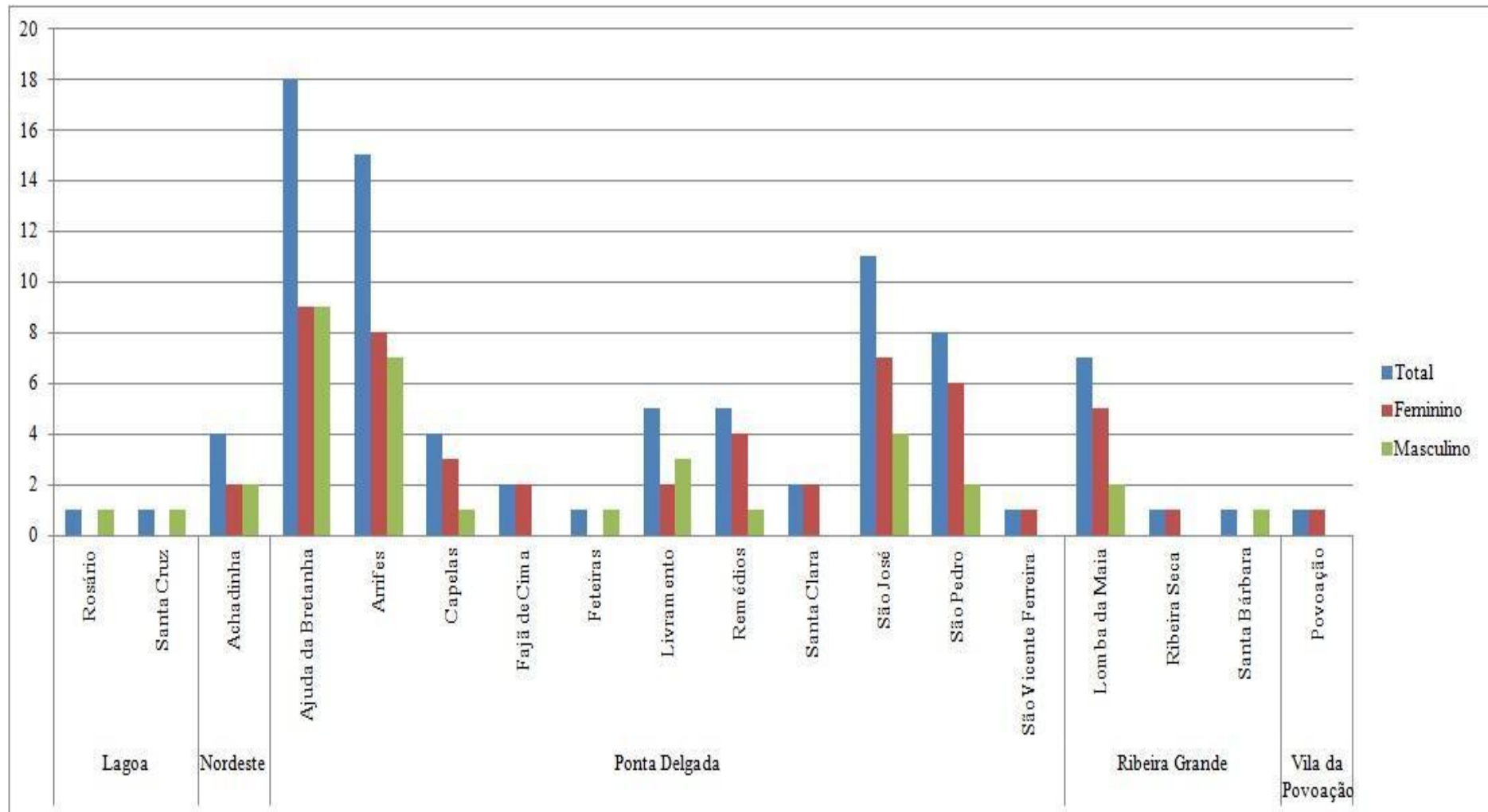


Gráfico 29 - Doentes com DMJ por sexo, por freguesias e concelhos de residência (n=88)

4. Resultados relativos aos familiares de doentes com doença rara

A partir do conjunto formado por 159 doentes da consulta de Genética do HDES, pelos 63 doentes com DMJ e pelos 41 fetos com doença rara foram identificados e observados em consulta de Genética 302 familiares nomeadamente: i) 35 heterozigotos para doença rara; ii) 7 portadores de doença rara com hereditariedade ligada ao X; iii) 44 familiares dos doentes com DMJ; iiiii) 17 cônjuges, 3 deles de doentes com DMJ; iiiiii) 33 progenitores de fetos com doença rara iiiiii) outros familiares.

Dos resultados obtidos foram identificadas três famílias com duas doenças raras. Nelas foram detectados e confirmados doentes, cada um deles com diagnóstico de apenas uma das doenças raras referidas e foram estudados 31 familiares.

Duas das famílias foram referidas anteriormente (no item 1.12) por terem consanguinidade. A terceira família tinha distrofia muscular das cinturas, AR, tipo 2B com prevalência desconhecida e polipose adenomatosa familiar (PAF) clássica com hereditariedade autossómica dominante e prevalência 1-9 / 100 000. Não existia consanguinidade.

A Tabela I localizada no anexo 3 caracterizou os familiares de doentes com doença rara de acordo com o grupo familiar, diagnóstico do caso *index*, género, datas de nascimento e da primeira consulta de Genética, idade na primeira consulta de Genética e por freguesias e concelhos de residência. Na apresentação dos dados foram destacados os familiares dos doentes com DMJ considerando as particularidades da doença.

4.1. Distribuição por sexo

Dos 302 familiares 194 (64%) pertenciam ao sexo feminino e 108 (36%) ao sexo masculino. O gráfico 30 mostra a distribuição por sexos dos diferentes grupos de familiares de doentes com doença rara.

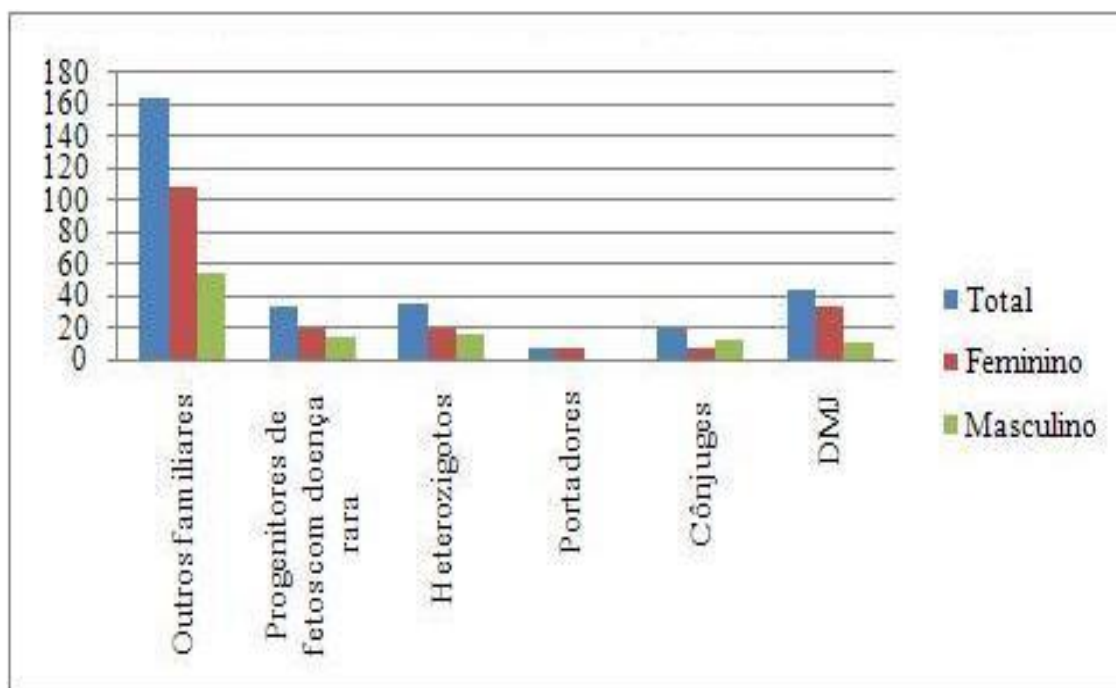


Gráfico 30 – Grupos de familiares de doentes com doença rara por sexo (n=302)

4.1.1. Distribuição por sexo dos familiares de doentes com DMJ

Nesta subamostra foram incluídos 47 familiares, 72% (n=34) dos quais pertenciam ao sexo feminino e 28% (n=13) pertenciam ao sexo masculino que se agruparam da seguinte forma:

- 25 indivíduos em risco que fizeram o teste preditivo para a DMJ cujo resultado não mostrou alterações;
- 12 indivíduos em risco que recusaram a realização do teste preditivo para a DMJ (seis desistiram durante a avaliação pré-colheita);
- Cinco indivíduos em risco que tinham em curso, em Dezembro de 2010, o estudo laboratorial para o teste preditivo;
- Um indivíduo em risco que aguardava o resultado laboratorial do progenitor;
- Um indivíduo em risco que aderiu mas não foi aceite no “Protocolo Adaptado de Aconselhamento Genético e Teste Preditivo na DMJ”;
- Três cônjuges de doentes com DMJ.

4.2. Distribuição por idade cronológica

A idade cronológica foi referida à idade dos familiares de doentes com doença rara na primeira consulta de Genética e a sua distribuição por grupos etários consta do gráfico 31. O grupo etário entre os 26 e os 40 anos incluiu 50% (n=150) dos familiares dos doentes com doença rara observados com predominância dos familiares na faixa dos 31-35 anos.

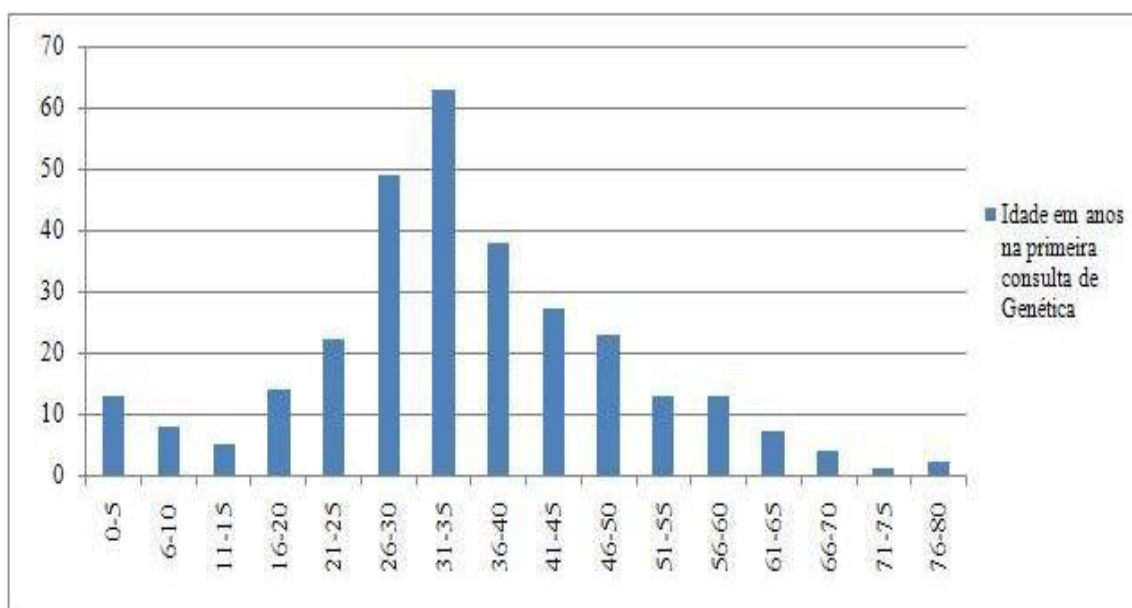


Gráfico 31 - Idade na primeira consulta de Genética dos familiares de doentes com doença rara (n=302)

4.2.1. Distribuição etária dos familiares de doentes com DMJ

De forma idêntica o gráfico 32 descreve a distribuição da idade na primeira consulta de Genética dos familiares dos doentes com DMJ na ilha de S. Miguel (n=47). 49% dos familiares dos doentes com DMJ (n=23) tinham idades compreendidas entre os 26 e os 40 anos com frequência semelhante nos grupos etários com 31-35 e 36-40 anos.

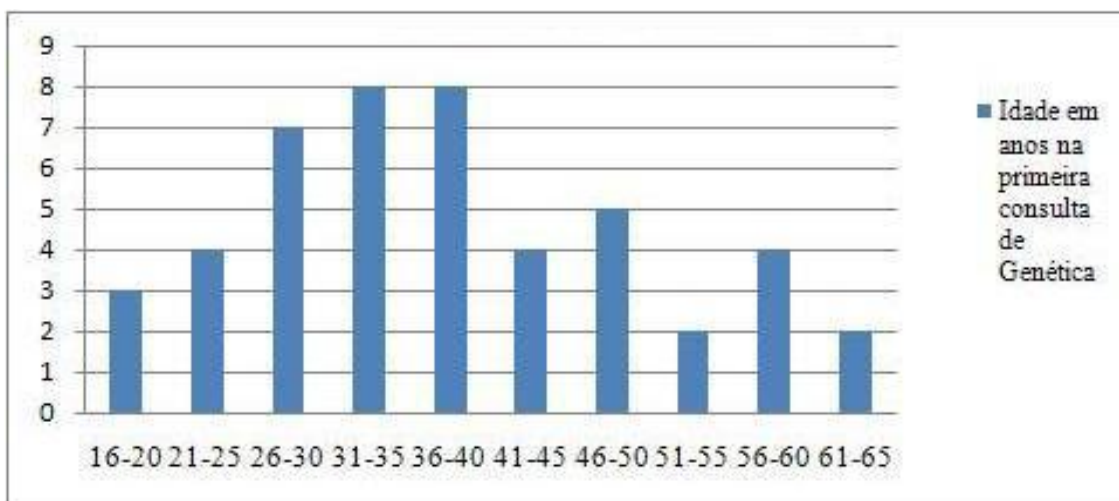


Gráfico 32 - Idade na primeira consulta de Genética dos familiares de doentes com DMJ (n=47)

4.3. Grau de parentesco com os doentes

Dos 302 familiares estudados 283 tinham relação de parentesco com laços biológicos a 159 doentes da amostra e corresponderam a 117 famílias com 63 doenças raras

A tabela J localizada no anexo 3 identifica para cada doença rara as famílias, os doentes, o número de familiares (total e por género) e o grau de parentesco dos 283 familiares com laços biológicos.

Em 39 doenças raras foram reconhecidos 1 ou 2 familiares de doentes.

Foram identificadas 7 famílias (excluindo as famílias com DMJ) associadas a 7 doenças raras diferentes com número de familiares igual ou superior a 7. Nelas foi confirmado apenas um caso índice com excepção da deficiência de L-aminoácidos aromáticos descarboxilase e da leucodistrofia metacromática onde foram diagnosticados respectivamente 3 e 4 doentes (gráfico 33). Para estas famílias o número total de familiares estudados foi de 63.

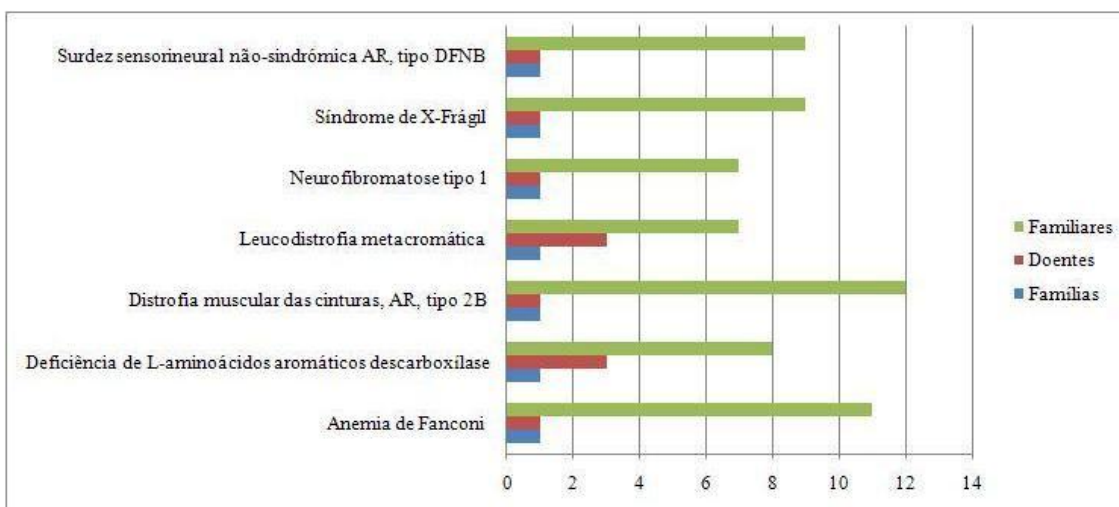


Gráfico 33 - Distribuição das 7 famílias com número de familiares igual ou superior a 7 pelas doenças raras

Relativamente à DMJ as 13 famílias identificadas reportaram-se às 32 famílias extensas que foram reconstituídas em 1996 por Manuela Lima¹²⁹.

4.3.1. Doenças raras associadas aos familiares de doentes com doença rara

Em 15 doenças raras foram identificadas mais do que uma família, nomeadamente: distrofia muscular tipo Duchenne, doença de Charcot-Marie-Tooth, doença de Machado-Joseph, neurofibromatose tipo 1, síndrome de Ehlers-Danlos, síndrome de Rett, síndrome de Turner, síndrome de X-Frágil, síndrome polimalformativa, Surdez sensorineural não-sindrómica AR, tipo DFNB, surdez genética não síndrómica, triploidia, trissomia 13, trissomia 18 e trissomia 21.

Destas, o gráfico 34 destaca as quatro doenças com maior número de famílias reconhecidas: trissomia 21 (28%. n=19), DMJ (19%. n=13) e as síndromes de Turner (10%. n=7) e X-frágil (7%. n=5).

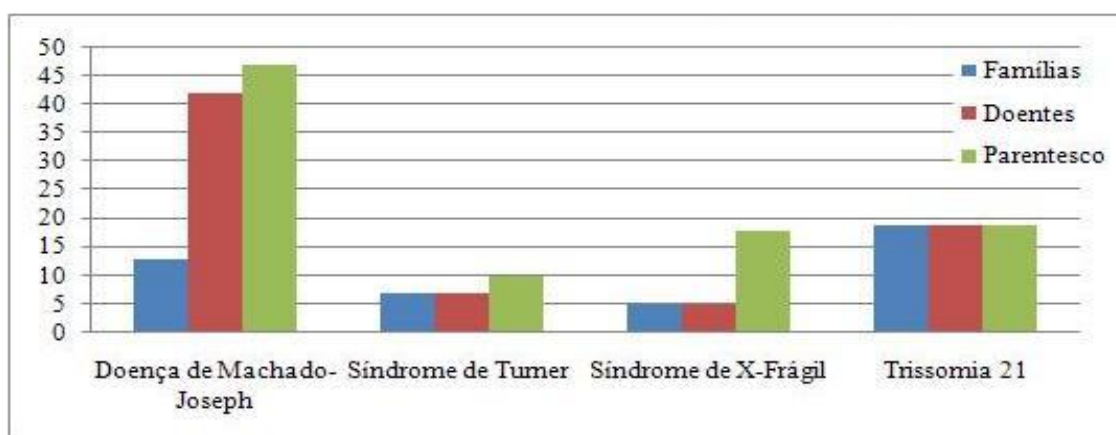


Gráfico 34 - Doenças raras com maior número de famílias identificadas (n=4)

4.3.2. Doenças raras associadas aos cônjuges de doentes com doença rara

Foram detectados 17 cônjuges de doentes com doença rara (6 do sexo feminino e 11 do sexo masculino).

O gráfico 35 ilustra a distribuição dos cônjuges de doentes e dos heterozigotos para doença rara pelas diferentes patologias.

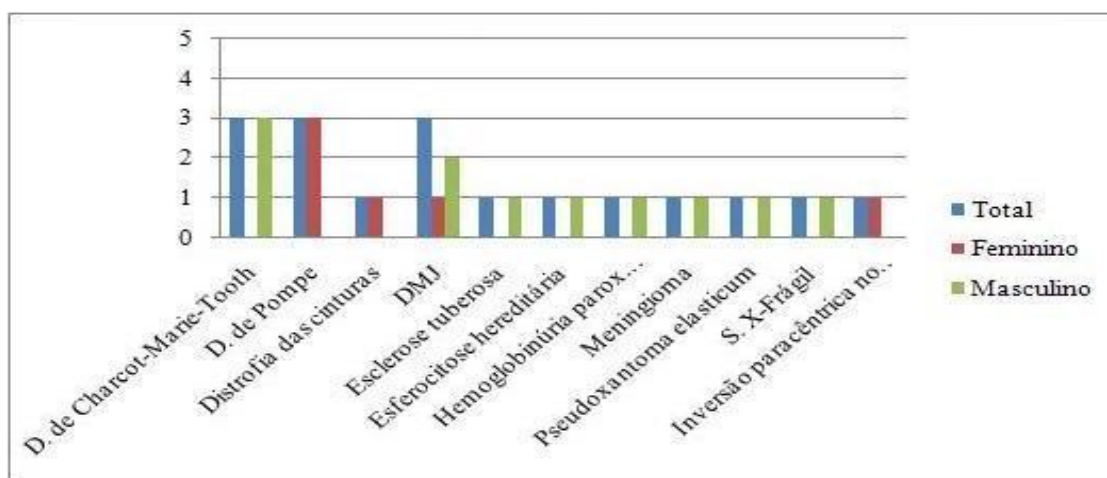


Gráfico 35 - Cônjuges de doentes e de heterozigotos para doença rara por género e por doença rara (n=17)

Os cônjuges de doentes com doença de Pompe (n=3 do sexo feminino), doença de Charcot-Marie-Tooth (n=3 do sexo masculino) e da DMJ (n=3: 1 do sexo feminino e 2 do sexo masculino) somaram 53% do total.

Das doenças raras presentes apenas o meningioma não tinha etiologia genética conhecida. Das restantes seis tinham hereditariedade mendeliana, duas eram devidas a expansões de triplete, duas tinham transmissão desconhecida e uma era cromossomopatia.

4.4. Heterozigotos para doenças raras

Dos 35 heterozigotos para doença rara estudados na consulta de Genética 54% (n=19) eram do sexo feminino e 46% (n=16) eram do sexo masculino e associaram-se a 10 doenças raras.

4.5. Portadores de doença rara

Foram estudados sete portadores de doença rara com hereditariedade ligada ao X.

Das sete portadoras foram identificadas quatro com hereditariedade ligada ao X recessiva (duas irmãs portadoras de distrofia muscular, tipo Duchenne e duas portadoras de hemofilias A e B) e três com hereditariedade ligada ao X dominante (duas portadoras de síndrome de X-frágil e uma portadora de síndrome de Rett).

4.6. Exames complementares de diagnóstico

Os exames complementares de diagnóstico foram efectuados tendo em consideração a utilização das técnicas citogenéticas e/ou de genética molecular adequadas.

4.6.1. Genética molecular

Foi possível confirmar o diagnóstico de heterozigoto e/ou portador (n=42) por técnicas de genética molecular para 15 doenças raras diferentes. O gráfico 36 descreve a distribuição das alterações moleculares encontradas por gene e por doença rara.

A surdez sensorineural não-sindrómica autossómica recessiva, tipo DFNB foi a patologia com maior número de alterações moleculares encontradas (n=8: 3 do sexo feminino e 5 do sexo masculino).

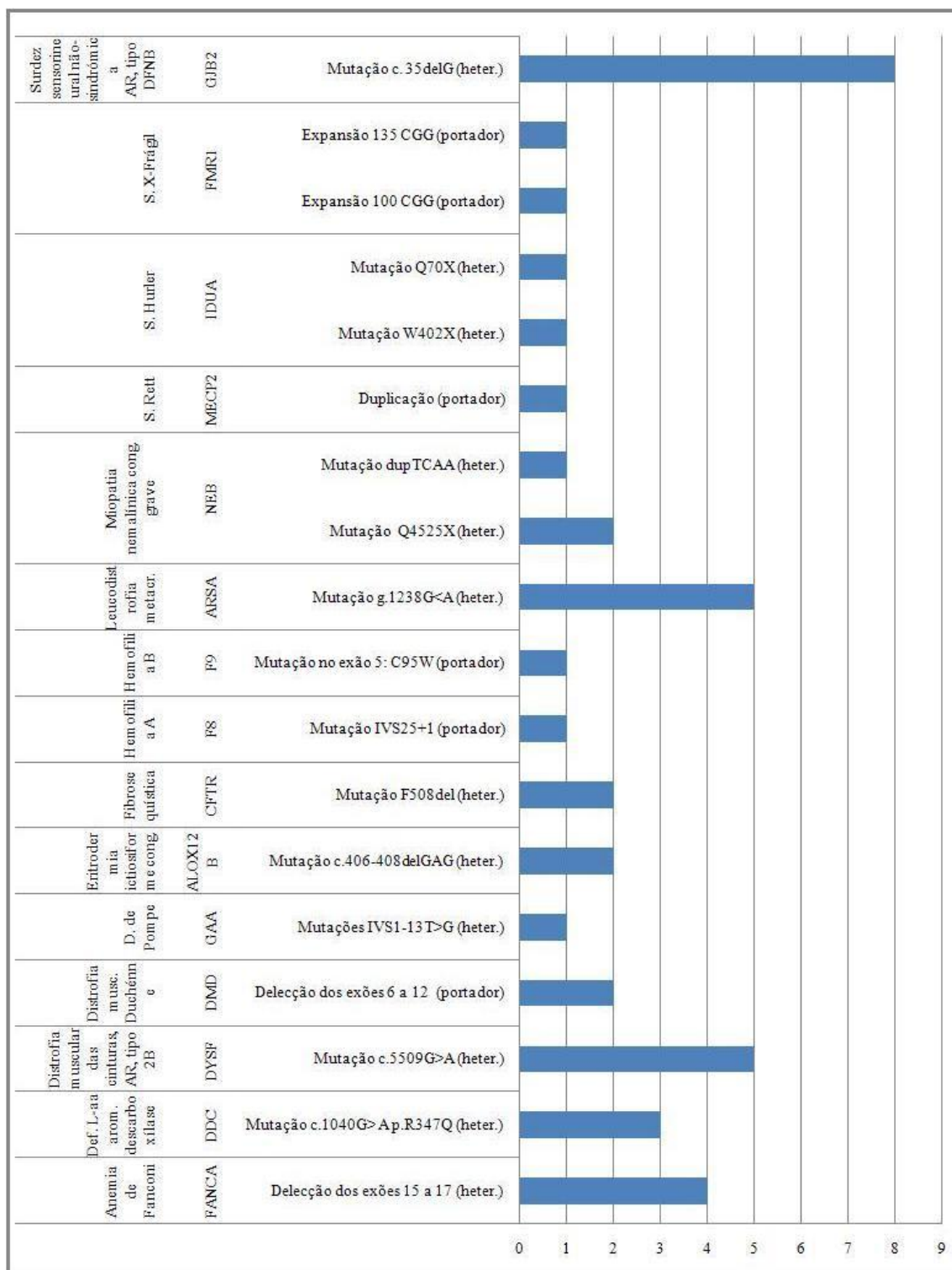


Gráfico 36 - Alterações moleculares encontradas nos heterozigotos e portadores por gene e por doença rara (n=42)

4.6.2. Citogenética

Foi realizado o estudo dos cariotipos dos progenitores em 33 dos 41 fetos com doença rara tendo sido encontrada apenas uma translocação equilibrada 4:12 na mãe do feto com monossomia parcial do braço curto do cromossoma 4 e trissomia parcial do braço curto do cromossoma 12.

4.7. Aconselhamento genético

Os familiares que acompanharam os doentes com doença rara (n=302) na prestação de cuidados, também beneficiaram do aconselhamento genético. De notar que a perspectiva da consulta de Genética não é focalizada no doente mas na família afectada.

4.8. Diagnóstico pré-natal e diagnóstico pré-implantação

Também aqui se mantiveram as condições acima referidas. Os 302 familiares de doentes com doença rara tiveram acesso a informação e aconselhamento reprodutivo indicado para a patologia em causa, nomeadamente aos diagnósticos pré-natal e pré-implantação.

4.9. Concelho de residência

A distribuição dos 302 familiares de doentes com doença rara por género e pelos diferentes concelhos de residência da ilha de S. Miguel está demonstrada no gráfico 37.

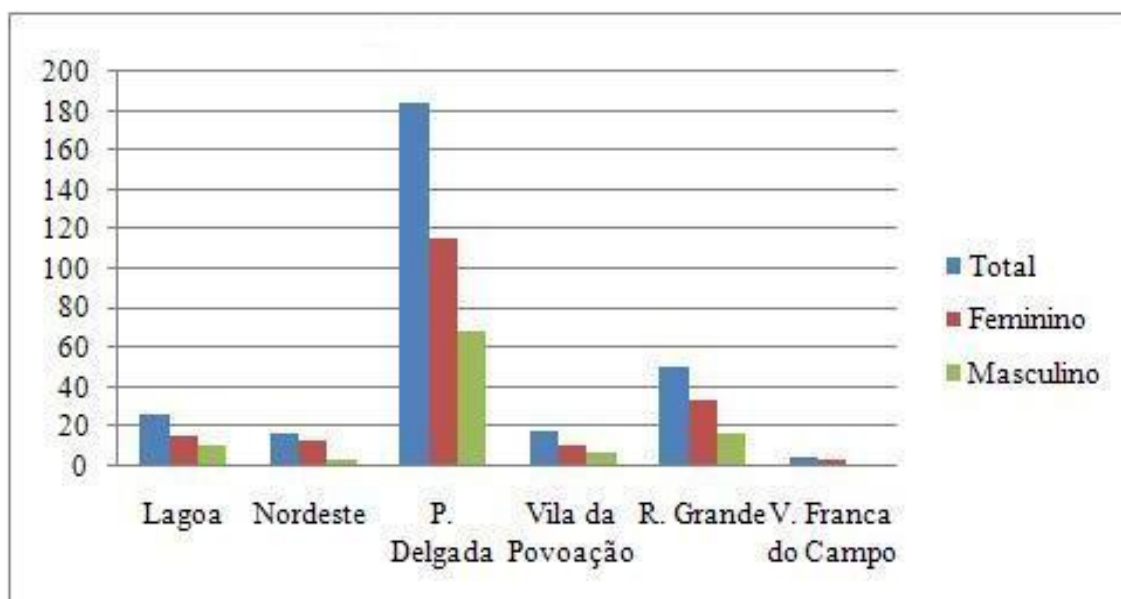


Gráfico 37 - Familiares de doentes com doença rara por género e concelho de residência (n=302)

Nos concelhos de Ponta Delgada e da Ribeira Grande residiam respectivamente 61% (n=184: 116 sexo feminino e 68 sexo masculino) e 17% (n=51: 34 sexo feminino e 17 sexo masculino) do número total de familiares.

83% dos heterozigotos (n=35) residiam nos concelhos de Ponta Delgada (40%. n=14: 7 do sexo feminino e 7 do sexo masculino), Ribeira Grande (23%. n=8: 4 do sexo feminino e 4 do sexo masculino) e Nordeste (20%. n=7: 4 do sexo feminino e 3 do sexo masculino). Não foi registado nenhum heterozigoto no concelho da Vila da Povoação. Foram apenas identificadas portadoras de doença rara com hereditariedade ligada ao X nos concelhos de Ponta Delgada 43 % (n=3), da Vila da Povoação 43% (n=3) e da Ribeira Grande 14% (n=1).

As 3 famílias com duas doenças raras pertenciam aos concelhos de Nordeste, Ribeira Grande e Ponta Delgada.

4.9.1. Concelhos de residência dos familiares de doentes com DMJ

A maioria dos 47 familiares de doentes com DMJ (n=44: 32 do sexo feminino e 12 do sexo masculino) residia no concelho de Ponta Delgada. Dos restantes concelhos apenas recorreram à consulta de Genética do HDES dois familiares do sexo feminino residentes no concelho da Ribeira Grande e um familiar do sexo masculino residente no concelho da Lagoa.

4.10. Freguesia de residência

O gráfico 38 mostra a distribuição dos 302 familiares de doentes com doença rara doentes (número total, por sexo) pelos seis concelhos e 64 freguesias de residência na ilha de S. Miguel.

As freguesias do concelho de Ponta Delgada aonde residia o maior número de familiares de doentes com doença rara (n=302) foram as freguesias dos Arrifes 11% (n=33: 23 do sexo feminino e 10 do sexo masculino); São Pedro 8% (n=23: 15 do sexo feminino e 8 do sexo masculino) e São José 7% (n=22: 13 do sexo feminino e 9 do sexo masculino).

Dos 51 familiares de doentes com doença rara do concelho da Ribeira Grande 51% residia na freguesia de Rabo de Peixe (n=26: 15 do sexo feminino e 9 do sexo masculino).

As freguesias que registaram o maior número de heterozigotos foram as freguesias dos Arrifes 17% (n= 6: 4 do sexo feminino e 2 do sexo masculino), de Santana 14% (n= 5: 3 do sexo feminino e 2 do sexo masculino) do Rosário 11% (n= 4: 2 do sexo feminino e 2 do sexo masculino)e de Rabo de Peixe 11% (n= 4: 2 do sexo feminino e 2 do sexo masculino).

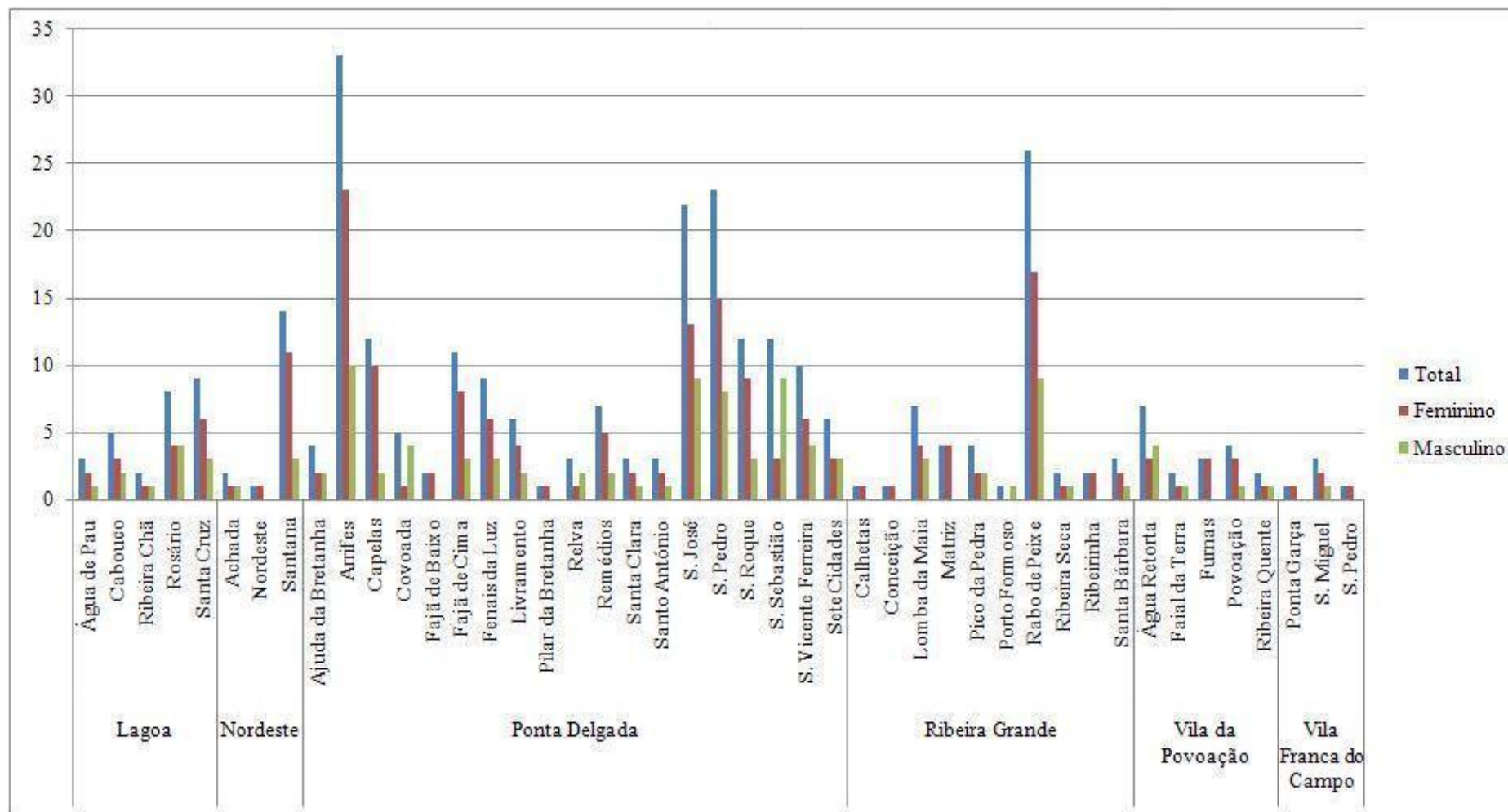


Gráfico 38 - Familiares de doentes com doença rara por sexo, por freguesias e por concelhos de residência (n=302)

4.10.1. Freguesia de residência dos familiares de doentes com DMJ

O gráfico 39 demonstrou a distribuição dos 47 familiares de doentes com DMJ (número total e por sexo) pelas freguesias e pelos concelhos de residência da ilha de S. Miguel.

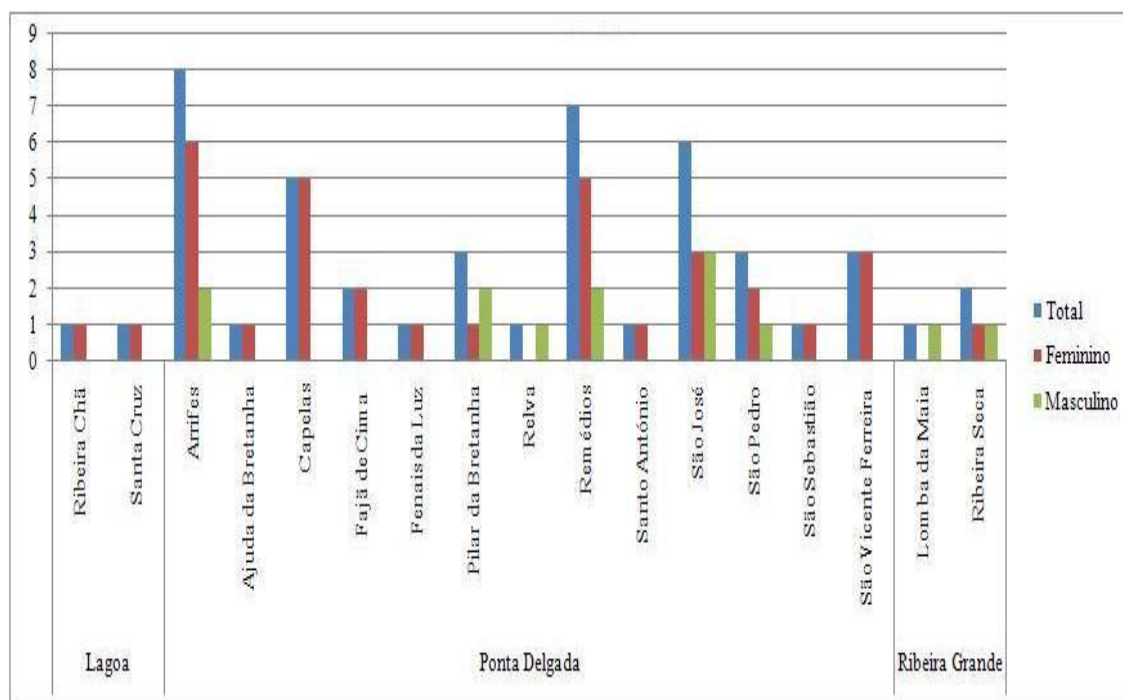


Gráfico 39 - Familiares dos doentes com DMJ por sexo, por freguesia e por concelho de residência (n=47)

As freguesias que registaram o maior número de familiares de doentes com DMJ foram as freguesias dos Arrifes 19% (n= 8: 6 do sexo feminino e 2 do sexo masculino), Remédios 17% (n= 7: 5 do sexo feminino e 2 do sexo masculino) e de São José 14% (n= 6: 3 do sexo feminino e 3 do sexo masculino), todas pertencentes ao concelho de Ponta Delgada.

4.10.2. Freguesia de residência das famílias com duas doenças raras

Dos 16 indivíduos identificados da família com distrofia muscular das cinturas, AR, e com polipose adenomatosa familiar (PAF) clássica (3 doentes e 13 familiares) 13 residiam na freguesia de Santana do concelho do Nordeste.

Dos 19 indivíduos identificados da família com deficiência de L-aminoácidos aromáticos descarboxilase e miopatia nemalínica congénita grave (5 doentes e 14 familiares) 14 residiam na freguesia de Rabo de Peixe do concelho da Ribeira Grande.

Dos cinco indivíduos estudados da família com síndrome de Hurler e surdez, genética, não sindrómica (3 doentes e 2 familiares) quatro residiam na freguesia de São Roque do concelho de Ponta Delgada.

B. Estudo analítico dos resultados

1. Doentes com doença rara

1.1. Relação de masculinidade

A partir do número total de indivíduos do sexo masculino (n=224) e do total de indivíduos do sexo feminino (n=241) foi estabelecida a relação de masculinidade: 93 Homens por 100 Mulheres.

1.2. Prevalência das doenças raras

Considerando a população da ilha de S. Miguel de acordo com os resultados provisórios do Censo de 2011: 137830²⁵ e o total de doentes com doença rara (n=467), a prevalência⁴⁷ das doenças raras da ilha de S. Miguel foi de 34 em 10000 habitantes 0,34% ou seja, 1 doente para cada 294 habitantes (1/294). Uma vez que a prevalência referida para estas doenças é de 6% a 8% da população na União Europeia³⁸ seriam esperados 10280 doentes.

A distribuição dos doentes com doença rara pelos valores de prevalência foi a seguinte: 46% (n=215) tinha uma doença com prevalência desconhecida e dos restantes (n=252) que tinham prevalência conhecida, 27% (n=129) tinha prevalência entre 1-9/100000, 21% (n=97) prevalência entre 1-5/10000 e 6% (n=26) tinha prevalência entre 1-9 e <1/1000000, compatível com doenças muito raras.

No gráfico seguinte está representado, por doença muito rara (n=17) o total de doentes identificados (n=26). A prevalência das doenças muito raras na ilha de S. Miguel foi de 0,02% ou seja, 1 doente para cada 5000 habitantes (1/5000).

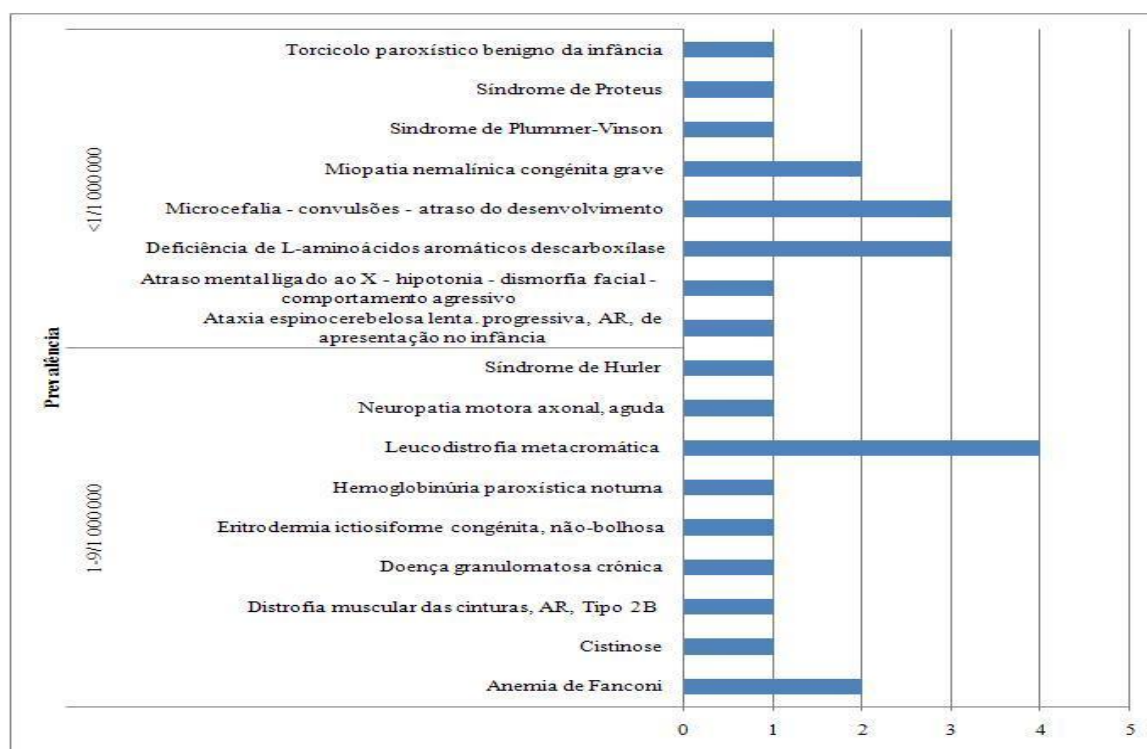


Gráfico 40 - Doentes com doença muito rara (n=26)

A proporção entre doentes com doença muito rara e doentes com doença rara foi de 0,05.

1.3. Incidência da doença rara

Nos 10 anos em que decorreu o estudo nasceram 18126 recém-nascidos na ilha de S. Miguel ²²² dos quais 139 tinham doença rara. A incidência ⁴⁷ foi de 0,1%.

O quadro 12 e o gráfico 41 mostram a evolução da taxa de incidência específica por doença rara por ano no período considerado.

Quadro 12 - Evolução da taxa de incidência específica por doença rara na ilha de S. Miguel			
Anos	Recém-nascidos	Recém-nascidos com doença rara	‰
2001	1914	20	10,4
2002	1882	20	10,6
2003	1881	12	6,4
2004	1825	23	12,6
2005	1885	29	15,4
2006	1711	12	7
2007	1749	9	5,1
2008	1760	7	4
2009	1785	3	1,7
2010	1734	4	2,3

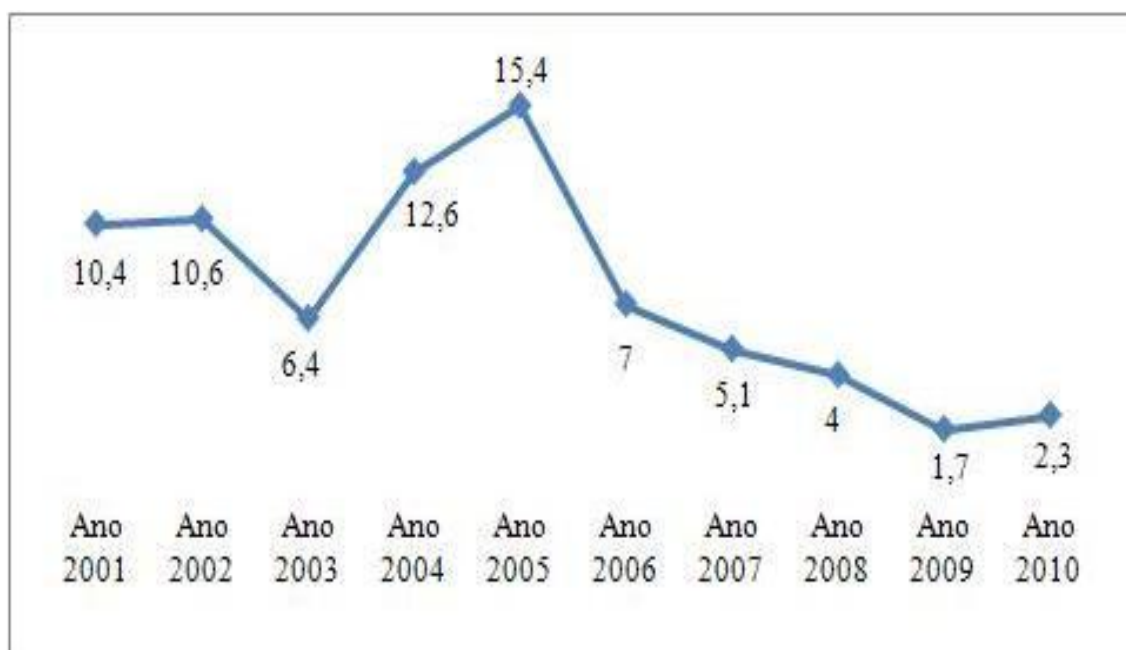


Gráfico 41 - Evolução da taxa de incidência das doenças raras dos 139 recém-nascidos

Em 2005 foi identificada a maior incidência de recém-nascidos doença rara. Entre 2006 e 2010 os valores de incidência descritos foram inferiores aos valores registados entre 2001 e 2005.

1.4. Taxa de mortalidade dos doentes com doença rara

Entre 2001 e 2010 foram registados 11732 óbitos ²²² na ilha de S. Miguel dos quais 20 tinham enunciada com causa de morte uma doença rara.

A partir do número de óbitos por ano ²²² e do número de óbitos por doença rara por ano foi possível determinar a taxa de mortalidade específica das doenças raras e,

seguidamente comparar a evolução da taxa bruta de mortalidade ²²² por ano com a evolução da taxa de mortalidade específica das doenças raras, como consta dos quadros 13 e 14 e no gráfico 42.

Quadro 13 - Taxa de mortalidade específica das doenças raras na ilha de S. Miguel		
Anos	Óbitos de doentes com doença rara	Taxa de mortalidade específica das doenças raras (‰)
2001	2	0,014
2002	1	0,007
2003	2	0,014
2004	0	0
2005	3	0,022
2006	2	0,014
2007	4	0,029
2008	1	0,007
2009	4	0,029
2010	1	0,007

Quadro 14 - Proporção entre taxa bruta de mortalidade e taxa de mortalidade específica das doenças raras na ilha de S. Miguel			
Anos	Taxa bruta de mortalidade (‰)	Taxa de mortalidade específica das doenças raras (‰)	Proporção
Ano 2001	8,1	0,014	0,2
Ano 2002	7,8	0,007	0,1
Ano 2003	9,1	0,014	0,1
Ano 2004	6,9	0	0
Ano 2005	7,9	0,022	0,3
Ano 2006	6,8	0,014	0,2
Ano 2007	5,7	0,029	0,5
Ano 2008	5,6	0,007	0,1
Ano 2009	6,9	0,029	0,4
Ano 2010	5,9	0,007	0,1

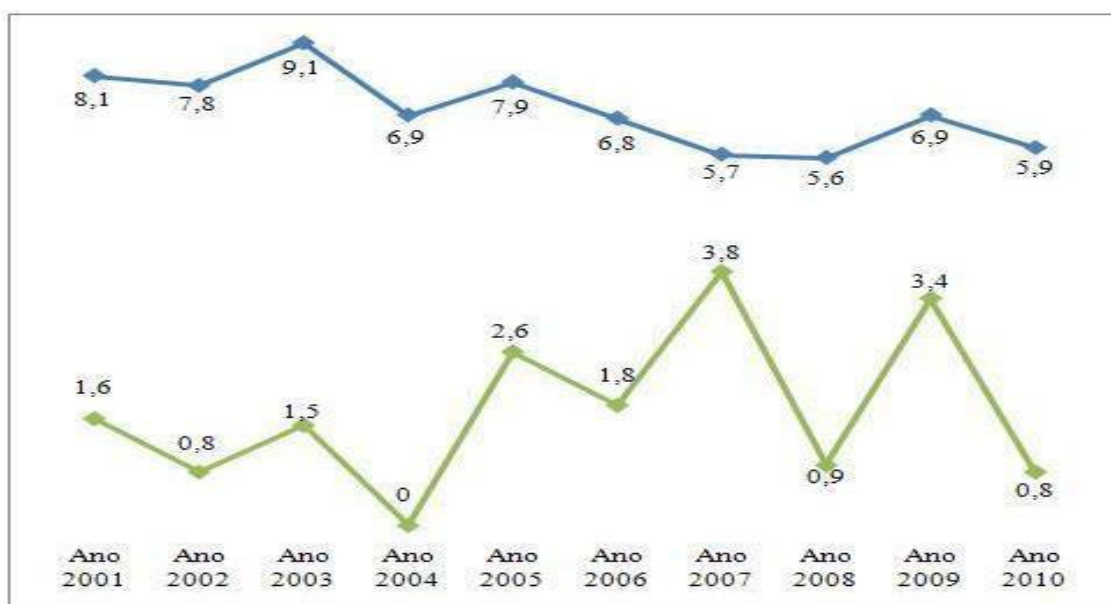


Gráfico 42 - Evolução da proporção entre a taxa bruta de mortalidade e a taxa de mortalidade dos doentes com doença rara de 2001 a 2010

A taxa de mortalidade por causa específica foi de 0,14‰, ou seja 14 por 100000.

O quadro 15 comparou o número total de óbitos ²²² e o número de óbitos dos doentes com doença rara assim como o número total de óbitos abaixo de 1 ano de idade e o número de óbitos abaixo de 1 ano de idade ²²² dos doentes com doença rara nos 10 anos de estudo na ilha de S. Miguel e o gráfico 43 descreve a sua progressão.

Quadro 15 - Comparação entre óbitos e óbitos de doentes com doença rara (total e < 1 ano) na ilha de S. Miguel						
Anos	Óbitos	Óbitos de doentes com doença rara	‰	Óbitos < 1 ano	Óbitos de doentes com doença rara < 1 ano	‰
2001	1 229	2	1,6	5	1	200
2002	1 261	1	0,8	14	1	71,4
2003	1 293	2	1,5	2	0	0
2004	1 165	0	0	11	0	0
2005	1 149	3	2,6	12	1	83,3
2006	1 131	2	1,8	8	0	0
2007	1 058	4	3,8	6	1	167
2008	1 079	1	0,9	5	0	0
2009	1 176	4	3,4	6	2	333
2010	1 191	1	0,8	9	1	111

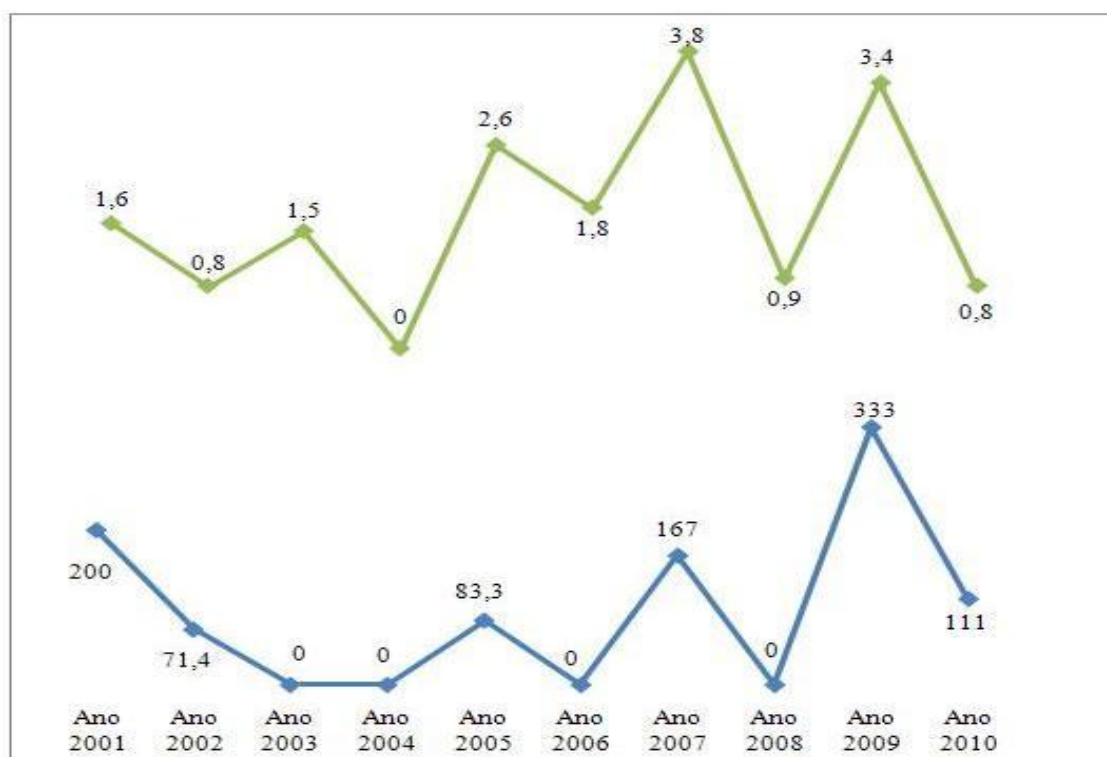


Gráfico 43 - Evolução da proporção entre óbitos e óbitos de doentes com doença rara e entre óbitos abaixo de 1 ano de idade e óbitos abaixo de 1 ano de idade de doentes com doença rara

Apesar da dimensão reduzida dos valores observados importa referir que para os anos 2001, 2007, 2009 e 2010 a proporção entre o número total de óbitos abaixo de 1 ano de idade e o número de óbitos abaixo de 1 ano de idade dos doentes com doença rara foi respectivamente de 20%, 17%, 33% e 11%.

A proporção entre o total de óbitos por doença rara e o total de óbitos foi de 0,002.

1.5. Prevalência dos doentes com doença rara por concelhos de residência

O quadro 16 identificou a distribuição dos 467 doentes com doença rara por concelho e género, indicando a prevalência encontrada e também o total de habitantes de cada concelho²⁵.

Quadro 16 - Prevalência por concelho de doentes com doença rara da ilha de S. Miguel (n=467)							
Concelho	Total	Feminino	Masculino	Triploidia	Habitantes	Prevalência (nº doentes/10000 habitantes)	Prevalência
Lagoa	42	21	21	0	14416	29,13	1/343
Nordeste	17	5	11	1	4937	39,43	1/253
Ponta Delgada	290	144	145	1	68809	42,14	1/237
Ribeira Grande	81	50	31	0	32112	25,22	1/396
Vila da Povoação	18	8	10	0	6327	28,45	1/351
Vila Franca do Campo	19	13	6	0	11229	16,92	1/591

Como referido anteriormente o concelho de Ponta Delgada era o mais populoso e onde residia o maior número de doentes com doença rara 62% (n=290). No extremo oposto ficava o concelho do Nordeste como tendo o menor número de habitantes e onde residia o menor número de doentes com doença rara 4% (n=17).

O gráfico 44 comparou as prevalências dos doentes com doença rara por concelho de residência da ilha de S. Miguel. As prevalências mais elevadas couberam aos concelhos mais e menos populosos da ilha de S. Miguel, respectivamente o concelho de Ponta Delgada (23%. n=290) e o concelho do Nordeste (22%. n=17).

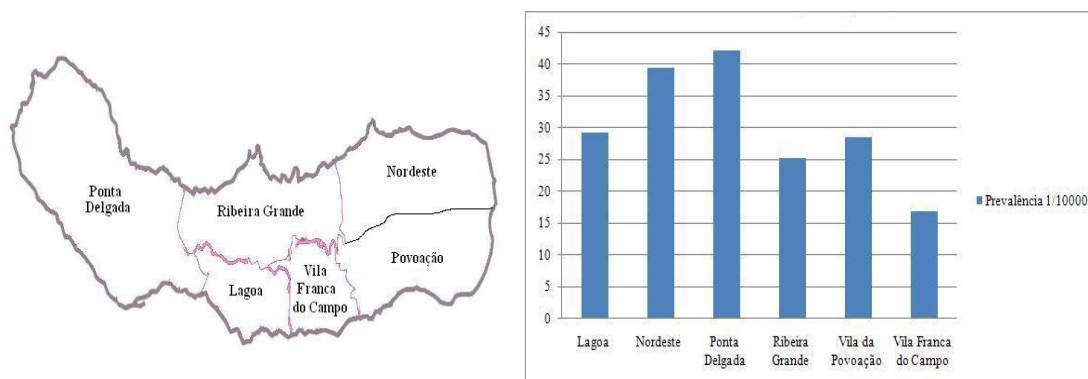


Gráfico 44 - Comparação das prevalências dos doentes com doença rara por concelho de residência

O gráfico 45 relacionou o número total de doentes com doença rara de cada concelho e as prevalências dos doentes com doença rara por concelho de residência da ilha de S. Miguel.

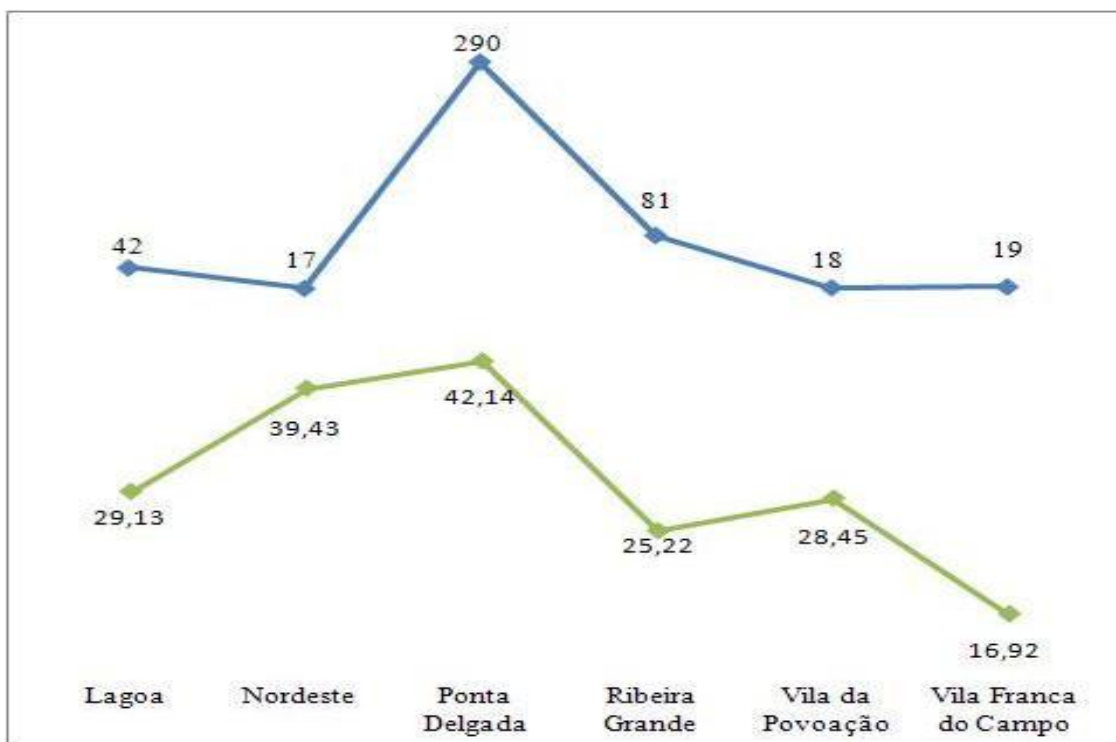


Gráfico 45 - Relação entre o número total de doentes com doença rara e prevalências por concelho de residência

1.5.1. Prevalência dos doentes com doença rara por freguesias de residência

O quadro 17 e o gráfico 46 relacionaram as freguesias com número total de doentes com doença rara superior a 10 e as prevalências dos doentes com doença rara. Apenas os concelhos da Ribeira Grande, Lagoa e Ponta Delgada cumpriram estas condições, não tendo sido referidos doentes nos concelhos de Vila Franca do Campo, Vila da Povoação e Nordeste.

Se na freguesia dos Arrifes o número de doentes e a prevalência estavam de acordo (maior número de doentes e maior valor registado de prevalência), na freguesia de Lomba da Maia e principalmente na freguesia da Ajuda da Bretanha a relação encontrada foi inversa.

Quadro 17 - Prevalência por freguesia com número de doentes > 9 com doença rara da ilha de S. Miguel (n=249)				
Concelho	Freguesia	Doentes com doença rara	Habitantes	Prevalência
Ribeira Grande	Rabo de Peixe	28	8866	0,3
	Matriz	12	3968	0,3
	Lomba da Maia	12	1152	1,04
Lagoa	Rosário	14	5396	0,26
	Santa Cruz	12	3671	0,33
Ponta Delgada	Arrifes	56	7086	0,8
	São José	42	5934	0,71
	São Pedro	29	7742	0,38
	Ajuda da Bretanha	22	661	3,33
	Capelas	22	4080	0,5

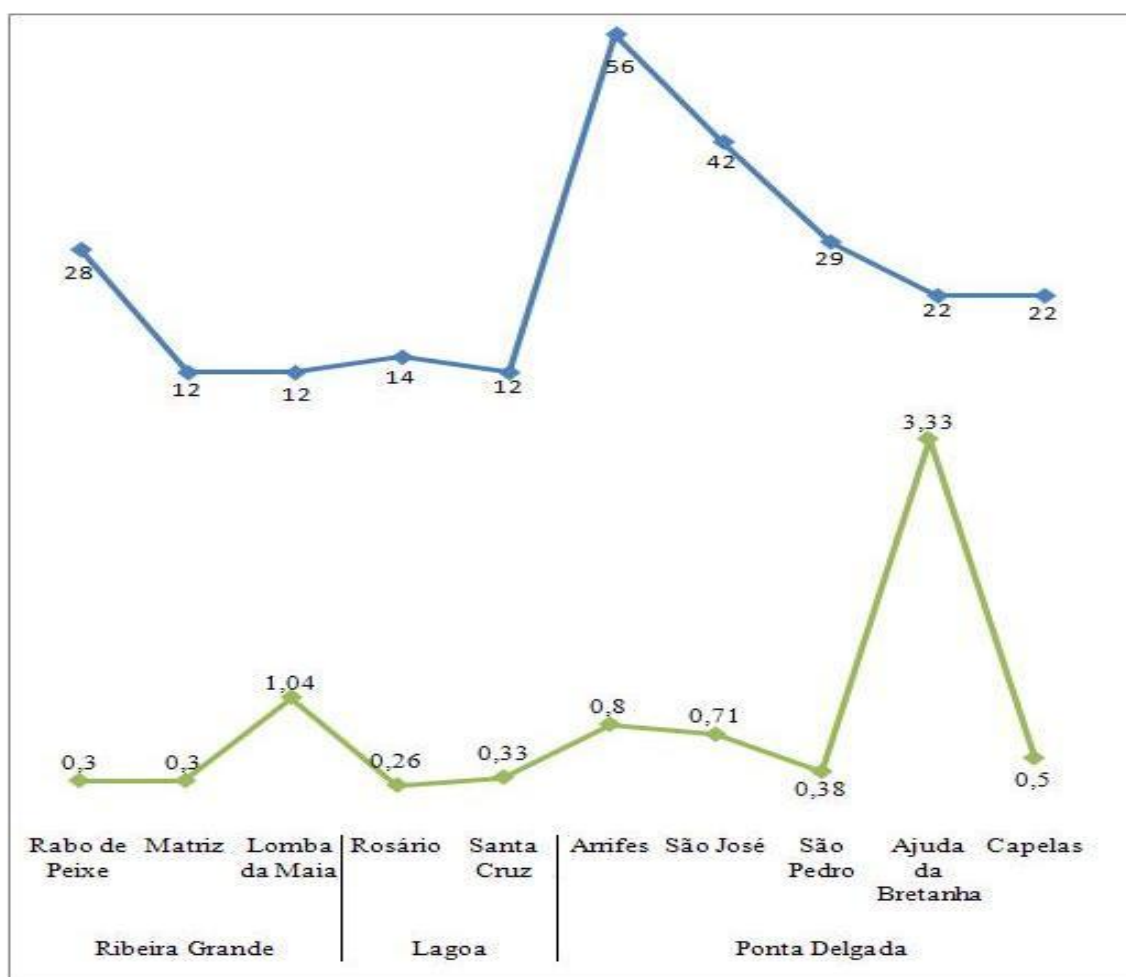


Gráfico 46 - Relação entre as freguesias com número total de doentes com doença rara superior a 10 e respectivas prevalências

1.6. Prevalência das doenças raras mais representadas nos doentes

Foram diagnosticadas 15 doenças raras com um número de casos clínicos igual ou superior a 5. Dessas apenas seis: doença de Machado-Joseph, espinha bífida, neurofibromatose tipo 1, síndrome de Turner, síndrome de X-frágil e trissomia 21 tinham prevalência reconhecida na literatura. Este grupo englobou 133 dos 467 doentes da amostra.

A tabela 9 identificou para cada uma das doenças raras com número de casos clínicos igual ou superior a 5 e prevalência descrita na literatura (n=6), a prevalência esperada, a prevalência encontrada e a proporção entre ambas.

Tabela 9 - Doenças raras com número de casos clínicos igual ou superior a 5 e prevalência conhecida. Relação entre prevalência esperada, prevalência observada e proporção entre ambas (n=6)				
Doença de Machado-Joseph				
Nº de doentes	88		137 830	Indivíduos
Prevalência mín. esperada	1	Por	100 000	Indivíduos
Prevalência máx. esperada	9	Por	100 000	Indivíduos
Prevalência observada	63,85	Por	100 000	Indivíduos
Prevalência observada	1	Em	1 566,1	Indivíduos
Proporção entre prev. Situou-se	7,09			acima do valor máximo esperado
Espinha bífida				
Nº de doentes	7		137 830	Indivíduos
Prevalência esperada	5	Por	10 000	Indivíduos
Prevalência observada	5,08	Por	10 000	Indivíduos
Prevalência observada	1	Em	1 968,5	Indivíduos
Proporção entre prev. Situou-se	1,01			no valor máximo esperado
Neurofibromatose tipo 1				
Nº de doentes	5		13 7830	Indivíduos
Prevalência esperada	5	Por	10 000	Indivíduos
Prevalência observada	0,36	Por	10 000	Indivíduos
Prevalência observada	1	Em	27 777,7	Indivíduos
Proporção entre prev. Situou-se	0,07			abaixo do valor esperado
Síndrome de Turner				
Nº de doentes	7		137 830	Indivíduos
Prevalência esperada	5	Por	10 000	Indivíduos
Prevalência observada	0,51	Por	10 000	Indivíduos
Prevalência observada	1	Em	1 960,8	Indivíduos
Proporção entre prev. Situou-se	0,10			abaixo do valor esperado
Síndrome de X-frágil				
Nº de doentes	7		137 830	Indivíduos
Prevalência esperada	5	Por	10 000	Indivíduos
Prevalência observada	0,51	Por	10 000	Indivíduos
Prevalência observada	1	Em	1 960,8	Indivíduos
Proporção entre prev. Situou-se	0,10			abaixo do valor esperado
Trissomia 21				
Nº de doentes	19		137 830	Indivíduos
Prevalência esperada	5	Por	10 000	Indivíduos
Prevalência observada	1,38	Por	10 000	Indivíduos
Prevalência observada	1	Em	7 246,3	Indivíduos
Proporção entre prev. Situou-se	0,27			abaixo do valor esperado

O gráfico 47 comparou as prevalências observadas e as prevalências descritas na literatura das 6 doenças raras com número de casos clínicos igual ou superior a 5. A maior prevalência foi associada à doença de Machado-Joseph 49% (n=88) seguida da espinha bífida 7% (n=7).

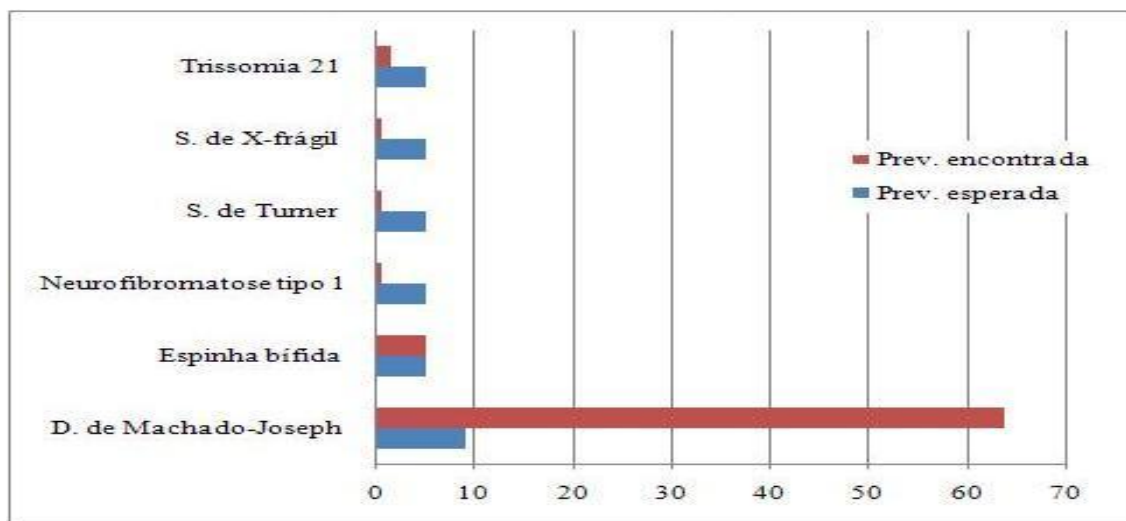


Gráfico 47 - Determinação e comparação das prevalências esperadas e encontradas das doenças raras com número de casos clínicos igual ou superior a 4

2. Resultados analíticos relativos aos fetos com doença rara

2.1. Prevalência e incidência dos fetos com doença rara

A caracterização epidemiológica dos fetos com doença rara na ilha de S. Miguel entre 2001 e 2010 incluiu a determinação da prevalência e da incidência⁴⁷.

De acordo com as definições de ambas, os valores para os fetos com doença rara (n=41) são idênticos.

A incidência/prevalência dos fetos com doença rara (n=41) na ilha de S. Miguel, entre 2001 e 2010, foi de 0,03% habitantes, ou seja 1/3367 (um feto com doença rara em 3 367 habitantes).

O quadro 18 identificou a distribuição dos 41 fetos com doenças raras por género, por prevalência e concelhos de residência da ilha de S. Miguel. O número total de habitantes de cada concelho foi retirado dos valores determinados pelo Censo 2011²⁵

Quadro 18 - Prevalência por concelho de fetos com doença rara na ilha de S. Miguel (n=41)							
Concelho	M	F	Triploidia	T	Habitantes	Prevalência (nº doentes/10000 habitantes)	Prevalência
Lagoa	0	4	0	4	14416	2,77	1/3610
Nordeste	0	0	1	1	4937	2,02	1/4937
Ponta Delgada	10	12	1	23	68809	3,34	1/2994
Vila da Povoação	1	0	0	1	6327	1,58	1/6327
Ribeira Grande	4	7	0	11	32112	3,42	1/2919
Vila Franca do Campo	0	1	0	1	11229	0,89	1/11229

O gráfico 48 comparou, as prevalências dos fetos com doença rara nos concelhos da ilha de S. Miguel. As prevalências mais elevadas couberam aos concelhos mais populosos, respectivamente os concelhos de Ponta Delgada (1/2994) e da Ribeira Grande (1/2919).

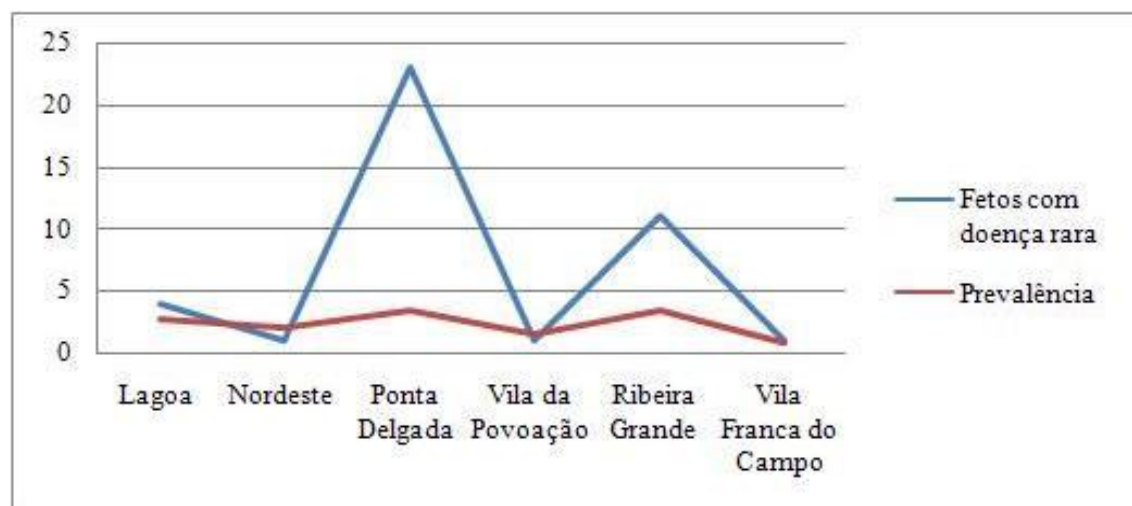


Gráfico 48 - Comparação das prevalências dos fetos com doença rara por concelho

O cálculo das incidência/prevalência das doenças raras associadas aos casos clínicos com “doença rara reconhecida em DPN” (n=16) na ilha de S. Miguel foi em tudo semelhante ao cálculo efectuado para os fetos com doença rara.

3. Resultados relativos à DMJ

3.1. Prevalência dos doentes com DMJ

De acordo com a literatura a DMJ tinha uma prevalência de 1-9/100000. A prevalência para a DMJ foi calculada por Bettencourt *et al.* em 2008¹²⁵ como sendo de 1/3472 no entanto, importa referir que este número dizia respeito ao total de doentes com sintomatologia DMJ na data referida. Para o presente estudo a prevalência de DMJ teve com universo os 88 doentes que como já foi referido anteriormente, são o somatório dos 63 doentes com sintomatologia DMJ e os 25 indivíduos com teste preditivo alterado.

Nos 88 doentes com diagnóstico de DMJ foram registados 6 óbitos entre 2001 e 2010 pelo que a prevalência para a DMJ, na ilha de S. Miguel, em Dez de 2010 era de 0,06% ou seja, 1/1681 (1 doente com DMJ em 1681 habitantes). Este valor é muito diferente daquele que Conceição Araújo determinou em 2012 como sendo a prevalência na ilha de S. Miguel: 1/2754 (36,3/100000 habitantes).

3.2. Mortalidade dos doentes com DMJ

Como referido anteriormente, entre 2001 e 2010 ocorreram 6 óbitos em doentes com DMJ: 1 óbito em 2003, 2 óbitos em 2006 e 3 óbitos em 2007.

A mortalidade acumulada nos anos de estudo relativamente à DMJ foi de 0,004.

3.3. Prevalência da DMJ por concelho e por freguesia de residência

O quadro 19 identificou a distribuição dos 88 doentes com DMJ (número total, género e prevalências) pelos concelhos de residência da ilha de S. Miguel. Não foram referidos doentes com DMJ no concelho de Vila Franca do Campo. Também aqui o número total de habitantes de cada concelho foi retirado dos valores determinados pelo Censo 2011²⁵.

Quadro 19 - Prevalência por concelho de doentes com DMJ na ilha de S. Miguel (n=88)						
Concelho	Total	Feminino	Masculino	Habitantes	Prevalência (nº doentes/100 000 habitantes)	Prevalência
Lagoa	2	0	2	14416	13,87	1/7209
Nordeste	4	2	2	4937	81,02	1/1234
Ponta Delgada	72	44	28	68809	104,64	1/955
Ribeira Grande	9	6	3	32112	28,03	1/3567
Vila da Povoação	1	1	0	6327	15,80	1/6329
Vila Franca do Campo	0	0	0	11229	0	0

O gráfico 49 comparou, as prevalências dos doentes com DMJ entre os concelhos da ilha de S. Miguel. A prevalência mais elevada pertenceu ao concelho mais populoso da ilha de S. Miguel, o concelho de Ponta Delgada (1/930).

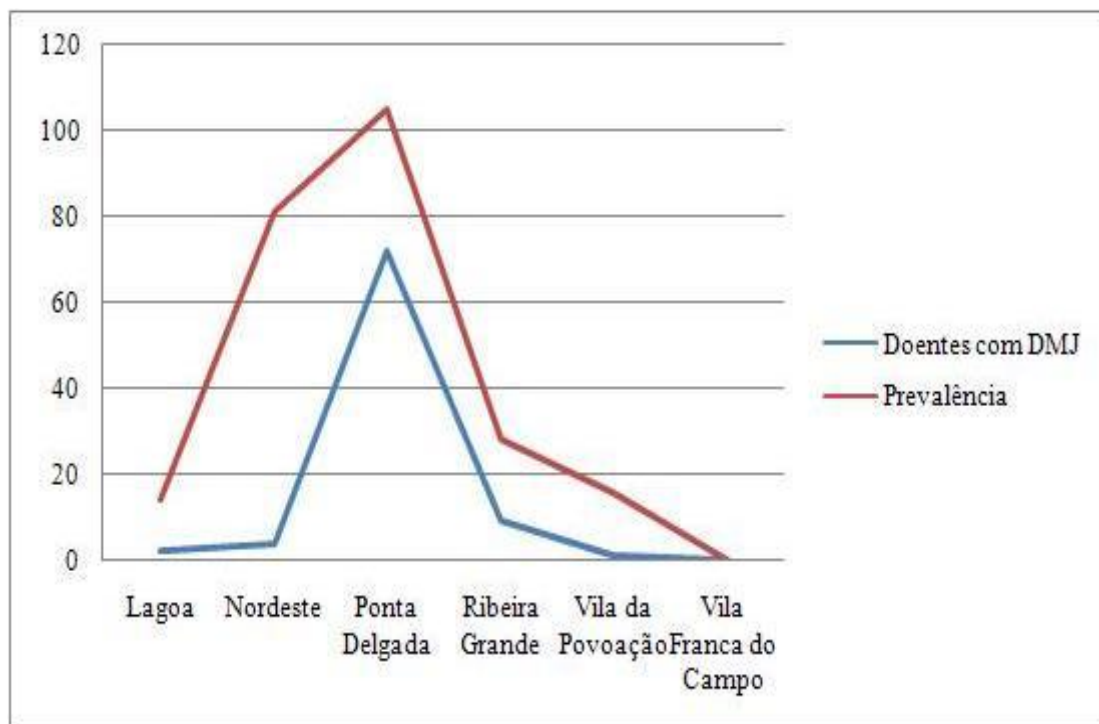


Gráfico 49 - Comparação das prevalências dos doentes com DMJ por concelho

O gráfico 50 comparou a distribuição das prevalências dos doentes com DMJ por freguesias e concelhos da ilha de S. Miguel. A maior prevalência pertenceu à freguesia da Ajuda da Bretanha do concelho de Ponta Delgada: 1/36. As freguesias da Achadinha (concelho do Nordeste), Lomba da Maia (concelho da Ribeira Grande) e Remédios (concelho de Ponta Delgada) registaram prevalências de 1/133, 1/164 e 1/186.

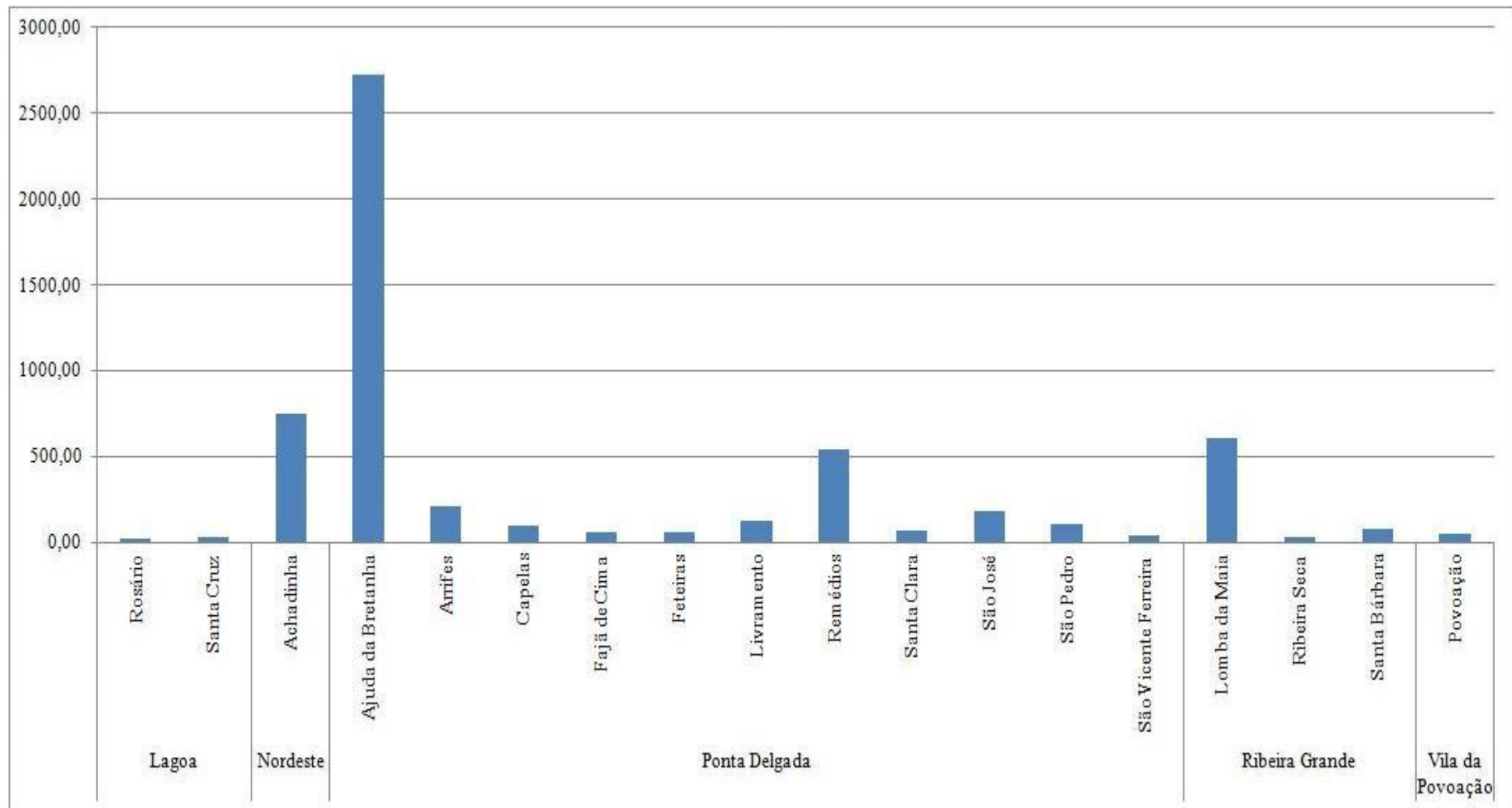


Gráfico 50 - Prevalência dos doentes com DMJ por freguesias e concelhos de residência

V. Discussão. Considerações Finais

V. DISCUSSÃO. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Quando há 7 anos atrás a doutoranda decidiu fazer um estudo sobre o tema “doenças raras” estava muito longe de adivinhar as dificuldades e os desânimos que teria de enfrentar.

Decorria o ano de 2007 e Lisboa recebeu a Conferência Europeia sobre Doenças Raras onde foram discutidos os alicerces de uma política europeia que integrava iniciativas locais e comunitárias. A comunidade médica, os meios de comunicação social e os doentes tomaram consciência que emergia uma nova realidade, um novo paradigma, as doenças raras. Para se concretizar seria necessário a aplicação de medidas para desenvolver o conhecimento científico, novas formas de organização dos serviços, novas prioridades e novas estratégias para melhorar a qualidade de vida dos doentes e das famílias.

Os dados existentes sobre estudos epidemiológicos de doenças raras eram escassos. A perspectiva de estudar estas entidades clínicas num espaço geográfico limitado o que implicava o conhecimento do contexto epidemiológico numa população particular e principalmente, procurar reconhecer novas metodologias de estudo que pudessem vir a ter aplicação motivou a implementação do presente estudo.

Nesse ano foi redigido um requerimento, devidamente fundamentado dirigido à Direcção Regional de Saúde da Região Autónoma dos Açores solicitando apoio para a realização da dissertação e obter concordância para serem contactadas as estruturas e os profissionais de saúde da ilha de S. Miguel. Em Março de 2008 foram contactados os directores de serviço, responsáveis de áreas funcionais e outros médicos para facultarem informação sobre doentes que acompanhavam com doença rara, bem como reavaliarem esses doentes de forma a obter a informação necessária. Foi feito o contacto directo com todos os directores dos serviços do HDES a quem foi explicado o objectivo da investigação. Para reforçar e facilitar o envio de dados foi entregue um questionário (anexo 2). As respostas recebidas foram maioritariamente dos serviços de pediatria e de nefrologia, o que limitou a possibilidade de identificar alguns doentes raros.

Recolhidos os casos clínicos da consulta de Genética do HDES e os que iam sendo referenciados pelas diferentes especialidades, verificou-se que o número de casos era inferior ao esperado e não estavam reportadas algumas patologias que se sabia haver doentes na ilha. No sentido de alargar o âmbito da amostra, e de procurar identificar mais doentes, foi feito o levantamento e a revisão dos processos clínicos dos doentes residentes na ilha de S. Miguel e enviados ao HDE entre 2001 e 2010.

Como foi referido anteriormente, a inexistência de registo informático dos dados clínicos implicou a revisão de 546 processos em papel a partir da sua requisição ao arquivo do HDE. A selecção de 209 casos clínicos não foi tarefa fácil pois tratava-se de doentes com patologias que, por vezes, necessitaram de várias deslocações ao HDE e tinham seguimento clínico em várias especialidades, mas não deixa de ser relevante que em cerca de metade dos processos tenha sido possível determinar o diagnóstico.

Outra limitação que merece referência particular foi a recolha bibliográfica. De facto nesta área a palavra revisão tem cabimento limitado pois a generalidade da literatura científica sobre doenças raras é recente, com maior significado apenas a partir deste século. A maioria da bibliografia encontra-se em registo informático dispersa por áreas temáticas muito diferentes que vão da biologia genómica, à descrição de doenças particulares, do legislativo ao jurídico ou relacionada com a qualidade de vida. De referir as vicissitudes da própria *internet* nas áreas inovadoras, de que é exemplo a modificação súbita e/ou a repetição (mais ou menos deturpada) de informação importante.

Tal como foi escrito na introdução, tem sido estimado que 6 % e 8 % da população na União Europeia (27 a 36 milhões de pessoas) seria afectada por uma doença rara no decurso do seu ciclo de vida ³⁸, pelo que seria esperado encontrar na ilha de S. Miguel cerca de 10280 doentes. Porém, no seu lugar, foram identificados apenas 467 que correspondem a 4,5% desse total esperado. A prevalência das doenças raras encontrada na ilha de S. Miguel foi de 0,34%, ou seja, 1 doente para cada 294 habitantes (1/294).

Como foram monitorizados os recém-nascidos durante os anos de funcionamento da Consulta de Genética do HDES com o objectivo de identificar os que eram portadores de doença rara, foi possível calcular a incidência neste grupo encontrando-se um valor de 0,1%. Este dado reforça o referido anteriormente sobre a frequência de doenças raras na ilha. Relativamente à evolução dos valores de incidência para os 139 recém-nascidos com doença rara, serem inferiores entre 2006 e 2010 face aos valores registados entre 2001 e 2005, poder-se-à explicar por melhorias no planeamento das gestações através do aconselhamento genético e da maior acessibilidade ao DPN.

O que poderá explicar esta discrepância na frequência estimada e encontrada das doenças raras? Desde logo por não ter havido uma grande adesão ao envio dos casos clínicos pelos médicos especialistas do HDES. Mas como há referenciação dos casos mais complexos para hospitais especializados do Continente, nomeadamente nas idades pediátricas, foi feita a revisão meticulosa dos processos dos doentes enviados para o exterior, nomeadamente para o HDE, o que permitiu ter uma ideia próxima da realidade do universo de doentes com doença rara complexa em S. Miguel.

É admissível, embora não tenha encontrado evidência definitiva, que alguns casos de doença rara com manifestação clínica mais ligeira não tenham sido dirigidos nem para a consulta de Genética do HDES nem para o continente. E tem que se reconhecer que a referenciação para a consulta não foi apenas a partir de médicos especialistas, ou seja, se um médico hospitalar não referenciou um doente particular, ele poderá ter sido encaminhado pelo Médico de Família, a pedido de outros doentes já acompanhados ou por sua iniciativa. E importa reforçar que a frequência das doenças raras nos recém-nascidos era também substancialmente mais rara do que o esperado, não existindo neste aspecto qualquer dúvida quanto a referenciação exaustiva

Mas estas razões não parecem que sejam suficientes para explicar a enorme diferença encontrada nas frequências. Os doentes da amostra são casos clínicos com expressão clínica importante que justificam atendimento hospitalar incluindo uma consulta de Genética. Assim, os dados encontrados poderão suportar a explicação referida no *ORPHANET Report Series*, em 2013, que considerava provável a existência de uma superestimativa da frequência relativamente às doenças raras ⁴¹.

A distribuição do total dos doentes por género foi 52% do sexo feminino para 48% do sexo masculino; relativamente aos recém-nascidos com doença rara a distribuição foi 44% do sexo feminino para 56% do sexo masculino. No grupo de doentes estudados com DMJ, 60% eram ao sexo feminino e nos fetos com doença rara 66%. No global a proporção por género foi de 0,9 (48/52) e a proporção entre recém-nascidos com doença rara por género foi de 1,3 (56/44). A relação de masculinidade do total dos doentes foi de 93 Homens por 100 Mulheres.

Não se conhecem dados globais da distribuição por género dos doentes raros. Variam naturalmente com as características de cada patologia. No estudo da Eurordiscare 3 foi incluída a variável género para as patologias estudadas ³⁵. Na publicação da Orphanet com a prevalência das doenças raras não foi incluída a diferença por género ⁴¹. Mas parece evidente que os resultados, considerando esta variável, podem variar em estudos populacionais dependendo da qualidade do registo dos doentes, dos cuidados prestados e das patologias encontradas, entre outros aspectos.

Os 188 doentes com idade do início de sintomas conhecida tinham uma idade média de 16,7 anos, mas 50% dos casos tinha a idade do início de sintomas compreendida entre os 0 e os 5 anos o que está de acordo com o que é referido na publicação da EURORDIS *Rare Diseases: Understanding this Public Health Priority* de 2005 e na fundamentação para a implementação do Plano Nacional Francês para as doenças raras 2005-2008. No caso deste estudo, resulta de natureza das fontes de dados utilizados: revisão de casos no período pré-natal e pediátrico no HDE e HDES, doentes de uma consulta de genética e uma subamostra de doentes do GAIN, mais velhos, muitos deles já identificados há anos no contexto de estudos familiares.

A idade média na primeira consulta de Genética dos 222 doentes com idade conhecida (47% do total) foi 28 anos. Para estes doentes o intervalo de tempo médio entre a primeira consulta de Genética e o diagnóstico foi de aproximadamente 3 meses. Para algumas doenças com diagnóstico no período pré-natal ou com manifestações clínicas características (síndromes polimalformativo, síndrome de Prader-Willi, etc.), é mais provável uma referenciação precoce para uma consulta de Genética, onde é esperado um maior conhecimento das doenças raras e sobre a prescrição de testes genéticos.

Para cinco doenças raras (inversão paracêntrica no braço longo do cromossoma 4 e um marcador pontiforme, síndrome de Seckel, ataxia rara, ataxia espinocerebelosa lentamente progressiva e associação de acondroplasia e glomeroesclerose), encontrou-se um intervalo superior a 20 anos entre a idade dos primeiros sintomas ou sinais e a idade média da primeira consulta de Genética e um intervalo de 20 a 35 anos entre a idade do início dos sintomas e o diagnóstico. Estas cinco doenças raras referem-se a dez doentes, ou seja, aproximadamente 2% dos doentes da amostra. Este resultado é globalmente inferior ao encontrado no EurordisCare 2 (oito doenças específicas: doença de Crohn, fibrose quística, distrofia muscular de Duchenne, síndrome Ehlers-Danlos, síndrome Marfan, síndrome Prader-Willi, esclerose tuberosa e síndrome X-Frágil) em que se verificou que em 25% dos doentes houve um intervalo de 5 a 30 anos entre os sintomas iniciais e a confirmação do diagnóstico ^{35,51}. Porém, as diferenças poderão também explicar-se pelas diferenças metodológicas entre os estudos, incluindo a representatividade do estudo promovido pela Eurordis.

As doenças que registaram maior número de casos clínicos foram a DMJ, o megaureter primário congénito, forma com refluxo, a trissomia 21 e as síndromes polimalformativas. Estes dados diferem dos publicados pelo *ORPHANET Report Series*, em 2014 ²²⁸, não havendo coincidência em nenhum dos 10 primeiros. A diferença poderá ser explicada pela metodologia utilizada nessa base de dados que se fundamenta em dados publicados na literatura. O que torna, de facto, não comparáveis os resultados. De novo importa reter que não existe comparabilidade entre os dados encontrados e publicados.

Em 133 doentes (28,5% dos casos da amostra) foram diagnosticadas seis doenças raras cuja prevalência está bem documentada na literatura, ou seja a DMJ, a espinha bífida, a neurofibromatose tipo 1, a síndrome de Turner, a síndrome de X-frágil e a trissomia 21. Nestas patologias, com a excepção da DMJ, as prevalências esperadas e observadas estavam de acordo com o esperado, ou apenas ligeiramente inferiores.

O que poderá explicar este dado? Ressalta desde logo que estas são doenças genéticas reconhecidas pelas generalidades dos médicos, muitas delas multissistémicas, cujas características clínicas estão bem tipificadas e cujo diagnóstico pode ser realizado apenas com base em critérios clínicos ou por teste genético. E não são esperadas diferenças na frequência entre várias regiões. Nas doenças mais raras será esperado no entender da doutoranda, encontrar maiores diferenças, seja porque as frequências referidas das doenças se baseiam em casuísticas de centros especializados, seja porque as suas manifestações clínicas são menos conhecidas o que resulta em menos diagnósticos. E a maior parte das doenças raras são muito raras, como se constata na listagem da prevalência das doenças raras publicada pela Orphanet ⁴⁵.

A prevalência das doenças muito raras (considerando como doenças muito raras as que tinham prevalência menor que 1 em 100000 ³⁸) na ilha de S. Miguel foi no total de 0,02% ou seja, 1 doente para cada 5000 habitantes (1/5000). Na generalidade dos casos, este grupo particular refere-se a apenas um caso e tem natureza genética com etiologia conhecida.

Determinar se os casos da amostra têm etiologia genética é muito importante pelas implicações que decorrem para o indivíduo e a sua família ³⁶. Destaca-se o aconselhamento reprodutivo, que pode ser estimado de acordo com a literatura científica e possibilidade de outros familiares saudáveis poderem ser portadores de um gene com mutação ou mesmo terem a doença, ainda que não diagnosticada por ter, por exemplo, manifestações clínicas subtis.

No seio da comunidade médica tem sido considerado quase como uma evidência que existiria um elevado número de casamentos consanguíneos na população da Ilha de S. Miguel, que seriam responsáveis por um número elevado de anomalias congénitas e/ou doenças genéticas. Este estudo não tinha como finalidade avaliar a percentagem de casamentos consanguíneos na ilha de S. Miguel. Porém, nos dados encontrados verificou-se que em apenas 6% do total da amostra existia alguma relação de consanguinidade entre os progenitores dos doentes raros. Analisando os casos da amostra, em apenas 9 a transmissão genética conhecida é recessiva, em que a consanguinidade pode influenciar a ocorrência de doenças genéticas.

Um dos maiores problemas nas doenças raras tem que ver com a sua codificação de modo a ser possível aperfeiçoar o conhecimento sobre a efectiva magnitude e frequências das principais doenças raras e a variação na sua distribuição no espaço europeu. As vantagens que advirão quando tal for possível são imensas, com implicações desde uma melhor qualidade do diagnóstico à gestão mais eficiente dos recursos financeiros disponíveis.

Na amostra uma percentagem elevada de doenças reconhecidas já tinha um código CID ou ORPHA atribuído, o que é relevante. Porém, como já atrás foi referido, um número muito significativo de doenças raras têm uma frequência muito baixa, e muitas delas são mesmo reconhecidas por critérios clínicos (logo com uma valorização em parte subjectiva) desconhecendo-se os genes implicados na etiologia. Cerca de 5% das doenças não tinham ainda qualquer código atribuído.

Dos 467 doentes da amostra, em apenas 43% o diagnóstico foi confirmado por técnicas laboratoriais de citogenética ou genética molecular. Estes números indicam que muitos mais médicos deverão recorrer a testes de genética para confirmar os diagnósticos dos seus doentes. O diagnóstico clínico, ainda que seja a referência em muitas situações clínicas, já perdeu essa relevância quando a natureza da patologia é genética, pelas implicações, incluindo reprodutivas, que decorrem do diagnóstico por teste genético. Existirá ainda um grande caminho a percorrer até que os médicos, nomeadamente da carreira hospitalar, adquiram competências na prescrição de testes genéticos. Mas os dados encontrados, tanto mais que a maioria dos testes foram prescritos pela doutoranda na Consulta de Genética, já indicam qual é o caminho a percorrer.

Idealmente cada doente deveria ter o tratamento indicado dirigido à patologia causal e/ou às complicações associadas. No domínio das doenças raras este cenário ainda não é possível uma vez que para muitas delas se desconhece a etiologia, ou então têm natureza genética. Para aquelas em que já estão disponíveis produtos com acção terapêutica, não curativa mas de natureza genética, estes correspondem principalmente a medicamentos órfãos e de terapia avançada, terapêutica de substituição enzimática e transplantes de órgãos sólidos (com o recurso a profissionais altamente qualificados). Nestas situações, as verbas dispendidas são avultadas e para a maioria das doenças mantidas durante períodos mais ou menos prolongados da vida dos doentes.

Isso mesmo foi constatado nos doentes incluídos neste estudo pois, com 3% dos casos a terem acesso a este tipo de tratamento constitui um esforço financeiro muito significativo. Quanto aos restantes 97% dos doentes, foi prescrita terapêutica sintomática e paliativa de acordo com as necessidades, gravidade da doença e grau de incapacidade. São o caso de diferentes terapias, nomeadamente fisioterapia e terapia da fala, medicamentos para tratar complicações e melhorar o estado de saúde ou intervenções cirúrgicas quando justificadas. Muitas vezes os doentes têm dificuldade em entender que para as doenças genéticas não existe ainda terapêutica curativa, no sentido concreto do termo, o que implica uma grande atenção por parte da equipa clínica e acompanhamento a curto e médio prazo. A adesão à terapêutica e a ligação à equipa terapêutica são essenciais, mas há uma maior probabilidade de tal acontecer se houver um bom conhecimento do doente e da necessidade ou não de formas de apoio, nomeadamente psicológico.

Considerando que um número importante dos doentes da amostra tem alterações motoras houve uma avaliação positiva do recurso à fisioterapia para fins de reabilitação, nomeadamente quando a progressão da doença já mostrava um agravamento da sintomatologia clínica.

Dever-se-á ter em conta a necessidade de obter para os doentes o acesso a melhores condições no seu contexto de vida que lhes garanta uma melhor Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde (QVRS). Como é referido por Kole e Faurisson para os doentes raros a qualidade dos cuidados é uma dimensão que tem primazia como meio para terem uma melhor qualidade de vida ³⁵.

O estudo EurordisCare3 que, como referido anteriormente abrangeu 16 doenças raras, considerou que a criação de Centros de Referência e o estabelecimento de redes europeias de referência são a melhor estratégia para que os doentes tenham acesso aos cuidados de saúde de melhor qualidade ³⁵. Em Portugal e nomeadamente em S. Miguel tal não existe ainda e os doentes raros, com excepção daqueles com DMJ, são cuidados nas diferentes áreas clínicas. A baixa frequência das doenças raras encontradas sugere que provavelmente não irá justificar, com a excepção atrás referida, a criação de centros especializados nos Açores.

O estudo da residência dos doentes por concelho e freguesia foi feito com detalhe caracterizando o total de doentes mas especificando os subgrupos da amostra estudada, nomeadamente, os fetos com doença rara, os familiares dos doentes com doença rara e os doentes e familiares com DMJ. O seu objectivo foi procurar identificar a existência de agregados com doença rara. Já anteriormente, Manuela Lima *et al.* ¹²⁹ tinham encontrado um *cluster* de DMJ na freguesia da Ajuda de Bretanha.

No entanto, os resultados desta investigação não evidenciaram a existência de outros agregados. Encontrou-se na generalidade uma relação proporcional entre o número de doentes com doença rara e o número de habitantes por unidade administrativa, designadamente no maior concelho da ilha, o de Ponta Delgada. Paradoxalmente o concelho do Nordeste que é um dos menos populosos, tem o segundo valor de prevalência mais elevado. Não foi encontrada nenhuma explicação para estes dados sendo de referir que as doenças raras identificadas eram heterogéneas, diversificadas e sem padrão característico.

Algumas publicações, eventualmente trabalhando com dados secundários, referem que estas doenças poderiam ser responsáveis por 35% dos óbitos no primeiro ano de vida, ou seja da mortalidade infantil ²¹. Neste estudo não foi possível calcular este indicador. O total de óbitos no primeiro ano de vida por doença rara foi mais elevado nos anos 2001, 2007, 2009 e 2010, mas não é possível retirar conclusões por os valores registados serem muito reduzidos.

A taxa de mortalidade por causa específica ²³⁰ (doenças raras) foi de 0,14‰, ou seja 14 por 100000, sendo a DMJ a patologia com mortalidade mais elevada.

Nos 10 anos de estudo foram reconhecidos 41 fetos com doença rara diagnosticados em grande parte no contexto do diagnóstico pré-natal. Ainda que tenham sido identificados a partir de duas fontes principais, é possível que não correspondam à totalidade dos casos ocorridos por não terem feito vigilância pré-natal de qualidade ou terem sido

referenciados para outra instituição que não o HDE. A incidência dos fetos com doença rara na ilha de S. Miguel, entre 2001 e 2010, foi de 3/10000 habitantes, ou seja um feto com doença rara em 3367 habitantes. Estes dados porém podem indiciar que estão implementados cuidados de saúde reprodutiva que possibilitam, com recurso a métodos invasivos ou não, a identificação de um número significativo de fetos com anomalias congénitas, incluindo com doença rara ²²⁵.

A informação que existe diz respeito às anomalias congénitas e está agregada no âmbito europeu pelo EUROCAT e em Portugal pelo Registo Nacional de Anomalias Congénitas (RENAC). Todavia não se referem especificamente a doenças raras, antes a anomalias congénitas.

Deste modo, tendo por base o registo já existente para a DMJ, parece exequível a implementação de um registo regional de doenças raras, em concordância com várias iniciativas que neste sentido estão a ser tomadas na Europa. Para além das vantagens que decorrem a vários níveis do conhecimento epidemiológico destas patologias na região, nomeadamente para melhorar a qualidade dos cuidados que são prestados aos doentes, poderia ter um enorme impacto em termos da facilitação da investigação nesta área na Região, especialmente se fosse agregado a um banco de ADN.

Nunca será demais enfatizar o destaque que a DMJ tem para os Açores por se tratar de uma doença rara que desde os anos 70 do Século XX é motivo de estudo e tem por base um registo genealógico detalhado. Os parâmetros que foram avaliados neste estudo são na generalidade comuns aos outros registos. Porém, algumas variáveis foram apenas analisadas para este subgrupo, nomeadamente:

- O número de filhos: sendo esta uma doença de manifestação tardia, com o início dos sintomas em geral já na idade reprodutiva, parece ser interessante abordar dimensões como as motivações para realizar o teste preditivo antes do início da vida reprodutiva, as motivações para realizar ou não diagnóstico pré-natal/diagnóstico pré-implantação específico, entre outros aspectos. Como foi referido, durante a investigação nenhuma família solicitou a realização das técnicas atrás referidas;
- O cuidador: esta figura foi analisada apenas para a DMJ mas é evidente que tem aplicação para a generalidade das doenças crónicas com grande incapacidade. Na amostra foi confirmada a presença de 16 cuidadores, dos quais 15 pertenciam ao sexo feminino e tinham relações familiares com os doentes. As implicações associadas à presença de laços familiares na maioria dos cuidadores deverá ser motivo de reflexão. Mas parece relevante que venha a existir um maior investimento na formação de indivíduos que possam vir a desempenhar esta função, quase sempre um dos progenitores nas idades pediátricas, ou um familiar ou não na idade adulta e velhice.
- A adesão ao teste preditivo: a adesão dos indivíduos de risco à realização do teste preditivo foi muito inferior ao previsto pelo GAIN ¹⁹², no entanto foi superior aos valores que têm sido referidos na literatura ^{187,188}. A diferença encontrada poderá ser explicada entre outras razões pelo facto do estudo decorrer numa região geográfica limitada como é a ilha de S. Miguel onde o drama do estigma (definido segundo Erving Goffman em 1988 como “a situação do indivíduo que está inabilitado para a aceitação social plena” ²²) se coloca de uma forma mais contundente. Paradoxalmente, a

realização do teste preditivo poderá ser a garantia para uma libertação psicológica com impacto nas suas perspectivas de vida e bem-estar ¹⁹³.

- A adesão ao diagnóstico pré-natal e diagnóstico pré-implantação: a investigadora não tem uma explicação para a inexistência de pedidos para a realização de DPN/DPI. Poderá depender de factores culturais, insuficiências da intervenção dos profissionais de saúde ou de outros factores que não são evidentes. Será necessário compreender a razão para a diferença encontrada entre o que os doentes expressaram no questionário sobre atitudes reprodutoras ¹⁹² e os dados encontrados.

A idade média da primeira consulta dos doentes com DMJ foi 43,7 anos, o que poderá ser explicado por ser uma doença de manifestação tardia, os doentes recorrerem à consulta quando têm as primeiras manifestações clínicas ou já não podem negar o quadro clínico. O intervalo de tempo que mediou entre a primeira consulta de Genética e a data do diagnóstico de DMJ oscilou entre 0 e 3 anos, o que apenas em parte é explicado pelo tempo necessário para se realizarem as intervenções necessárias no contexto da realização do teste preditivo.

A idade média do início dos sintomas dos 63 doentes com DMJ da base de dados do GAIN foi 37 anos, o que é inferior ao referido na literatura científica e aos valores encontrados na ilha das Flores ¹²⁵. A identificação por Gaspar *et al.* em 2001 da presença de dois haplótipos, presentes em 94% das famílias com DMJ estudadas e relacionados com as ilhas com maior número de doentes ²²⁹ poderá justificar em parte esta diferença porém, não existe nenhuma referência na literatura que explique a particularidade encontrada na ilha de S. Miguel.

De acordo com o Orphanet a prevalência estimada da DMJ situa-se entre 1 a 9 doentes por 100000 indivíduos, espelhando a variabilidade dos dados referidos nas fontes desta base de dados. Nos Açores, a prevalência para a DMJ foi calculada por Bettencourt *et al.* em 2008 ¹²⁵ e por Conceição Araújo em 2012 encontrando-se, respectivamente, 29/100000, ou seja, um doente por cada 3472 indivíduos e 36/100000, ou seja, 1 doente por cada 2754 indivíduos. Em ambos os estudos foram apenas considerados doentes já com sintomatologia clínica.

Nesta investigação, para além dos 63 doentes com manifestação clínica foram incluídos 25 indivíduos com a doença comprovada por teste genético mas ainda pré-sintomáticos. A prevalência calculada foi de 60/100000, ou seja, 1 doente com DMJ em cada 1681 residentes. Os valores observados poder-se-ão explicar por diferenças metodológicas, nomeadamente relacionadas com a forma de recrutamento dos casos da amostra.

Considerando que a generalidade das doenças raras tem natureza genética, teve sentido estudar algumas características nas 117 famílias e nos 302 familiares (dos quais 47 pertenciam às famílias DMJ) dos 159 doentes com familiares identificados. Foram incluídos na amostra 17 cônjuges o que se explica pelo risco genético que tem impacto não apenas no indivíduo afectado mas também nos familiares com e sem laços biológicos.

Alguns dos familiares foram objecto de realização de testes genéticos. Teve maior relevância a DMJ, por ser uma doença hereditária em que pareceu evidente que as famílias começam a ter uma clara percepção do risco genético e da possibilidade de realizarem o teste preditivo, com implicações para a sua vida reprodutiva e profissional.

Todos os doentes com doença rara e os familiares que reuniam as condições necessárias tiveram acesso a informação e aconselhamento reprodutivo o que está de acordo com as recomendações e deve ser prática comum. Sendo evidente que hoje qualquer indivíduo tem acesso a várias fontes de informação, incluindo a *internet*, que colocam em vários casos questões de credibilidade, o aconselhamento genético por um médico geneticista nas doenças raras complexas parece altamente recomendável.

Da experiência vivida fica a convicção da importância do trabalho de equipa que deverá conhecer a realidade cultural de cada núcleo populacional e estabelecer e manter laços de confiança com as famílias com doença rara.

VI. Conclusões

VI. CONCLUSÕES

Com esta investigação, procurou-se ter uma percepção holística de características comuns que permitam a avaliação das diferentes doenças raras como uma entidade particular de estudo. Foi reunida a informação importante sobre as doenças raras sintetizando a informação científica global com caracterização dos vários temas. Foram identificadas variáveis consideradas necessárias para o registo dos doentes com doença rara num espaço geográfico.

As principais conclusões desta investigação são:

- A síntese global da investigação indica a importância de existirem registos de doenças raras, dada a complexidade do conhecimento clínico e científico, dos custos financeiros do tratamento dos doentes e da sua heterogeneidade clínica.
- As seis doenças raras identificadas no estudo cuja prevalência era conhecida tinham etiologia genética conhecida o que possibilita terem acesso a aconselhamento reprodutivo aumentando as opções do casal nesta área.
- Os serviços de saúde necessitam de estruturar uma abordagem integrada dos doentes raros a longo prazo que tenha em conta os aspectos clínicos, os financeiros, o encaminhamento para centros especializados e a eventual criação de centros de referência, em particular para a Doença de Machado-Joseph.
- As diferenças encontradas nomeadamente na prevalência das doenças raras podem ser provavelmente explicadas pelas metodologias usadas, sendo útil que na União Europeia fossem realizados mais estudos na vertente comunitária como esta investigação.
- Os resultados obtidos poderão vir a aumentar o conhecimento geral sobre esta patologia e contribuir para influenciar estratégias públicas para melhorar a qualidade dos cuidados de saúde a estes doentes e a gestão de recursos humanos e financeiros para os programas implementados ou a desenvolver.
- Os motivos que impulsionaram desenvolver este estudo são actuais e estão em consonância com as estratégias preconizadas pela UE no contexto do Projecto Europeu para o Desenvolvimento de Planos Nacionais para Doenças Raras (EUROPLAN) para o triénio 2012-2015 que pretendia “divulgar os dados obtidos relativos a cada país e propor intervenções para unificar os vários planos nacionais de acordo com uma estratégia comum europeia”³⁴.
- Devido à relevância verificada, algumas variáveis previamente utilizadas deveriam contribuir para construir indicadores.
- A figura do cuidador e o papel do cônjuge pareceram assumir um papel significativo, por serem doenças em que uma grande percentagem dos casos tem natureza genética, hereditária ou não.

- O número de filhos do casal, a data da primeira consulta de Genética, o tempo que decorre entre o início dos sintomas e o acesso à consulta de Genética e entre esta actividade e dispor do diagnóstico serão variáveis importantes para melhor compreender o percurso dos doentes nos serviços de saúde e a qualidade dos cuidados que têm acesso e merecem.

VII. Bibliografia

VII. BIBLIOGRAFIA

A metodologia utilizada foi baseada nas Normas de Publicação da Acta Médica Portuguesa 2003; 16: 49-56 (Normas para uniformização dos manuscritos para publicação em revistas biomédicas. Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas).

- 1 - ARN de interferência. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/probe/doc/TechRnai.shtml>; acedido em 21-05-2012
- 2 - Guidelines for Investigating Clusters of Health Events. Recommendations and Reports. July 27, 1990 / 39(RR-11);1-16. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00001797.htm>; acedido em 04-02-2013
- 3 - REGATEIRO F: Glossário. In: Imprensa da Universidade de Coimbra, editor. Manual de Genética Médica. Coimbra, 2007: 455-482
- 4 - MedDRA. <http://www.meddrasso.com/>; acedido em 21-05-2012
- 5 - FREGONESE L, RODWELL C, AYMÉ S: RDTF Report on Health indicators for rare diseases: I - Conceptual framework and development of indicators from existing sources”, 2010. <http://www.EUCERD.eu/upload/file/RDTFReportIndicatorsApril2010.pdf>; acedido em 20-5-2014
- 6 - EEE/EFTA. <http://www.gpeari.min-financas.pt/relacoes-internacionais/assuntos-europeus/vertente-externa/europa/eee-efta>; acedido em 5-2-2014
- 7 - EuroGentest. <http://www.eurogentest.org/>; acedido em 13-3-2013
- 8 - European Molecular Genetics Quality Network (EMQN). <http://www.linkedin.com/company/european-molecular-genetics-quality-network-emqn->; acedido em 13-3-2013
- 9 - LINDPAINTNER K: Pharmacogenetics and the future of medical practice. Br J Clin Pharmacol. 2002 Aug; 54(2): 221-230
- 10- Génethon. <http://www.bionity.com/en/research-institutes/21375/genethon.html>; acedido em 18-3-2014
- 11- Instituto de Medicina (IOM): <http://www.iom.edu/About-IOM.aspx>; acedido em 12-2-2014
- 12 - LINSTON HA, TUROFF M, editors. The Delphi Method. Techniques and Applications. 2nd ed. Michigan: Addison-Wesley Pub Co., Advanced Book Program, 2002
- 13 - SNOMED CT. http://www.nlm.nih.gov/research/umls/Snomed/snomed_main.html; acedido em 21-05-2012
- 14 - OCDE. <http://www.oecd.org/about/membersandpartners/>; acedido em 03-04-2013
- 15 - Prenatal Screening. <http://www.eurocat-network.eu/pagecontent.aspx?tree=prenatalscreeninganddiagnosis/generalinformation/definitions>; acedido em 29-03-2013
- 16- Responsabilidade Social. Portal da Empresa. <https://www.portaldaempresa.pt/CVE/pt/Gestao/ResponsabilidadeSocial/>; acedido em 22-3-2014
- 17 - Respite Care Services (RCS). EURORDIS. http://download.eurordis.org/EUROPLAN/3_EURORDIS_Guidance_Documents_for_the_National_Conference/Factsheet_Respite.pdf; acedido em 23-03-2013

- 18 - Téléthron francês. <http://www.afm-telethon.com/the-telethon.html>; acedido em 18-3-2014
- 19 - SEQUEIROS J: Genética Clássica e Genética Molecular na Doença de Machado-Joseph. In: Sequeiros J, editor. O teste preditivo da doença de Machado-Joseph. Porto: UnIGENe-IBMC, 1996: 33-48, 123-140
- 20 - Grupo de Trabalho sobre Doenças Raras. Programa Nacional para Doenças Raras (PNDR). Direcção-Geral da Saúde, 2008. <http://www.portaldasaude.pt/NR/RDonlyres/555DD3B3-45F0-4F74-B633-28889E721BF1/0/i010420.pdf>; acedido em 20-5-2014
- 21 - Plano Nacional Francês para as doenças raras 2005 - 2008. http://www.orpha.net/testor/doc/PMR_PT.pdf; acedido em 24-09-2009. Em Março de 2014 o *site* tinha deixado de estar acessível
- 22 - Localização Geográfica dos Açores. <http://tudonosacores.blogspot.pt/2009/02/localizacao-geografica.html>; acedido em 05-02-2013
- 23 - Região Autónoma dos Açores. Enciclopédia Memória Portuguesa. <http://terrasdeportugal.wikidot.com/regiao-autonoma-dos-acores>; acedido em 05-02-2013
- 24 - Ilha de São Miguel. Enciclopédia Memória Portuguesa. <http://terrasdeportugal.wikidot.com/ilha-de-sao-miguel>; acedido em 16-02-2013
- 25 - Censos 2011: Resultados Provisórios do XV recenseamento geral da população portuguesa. http://www.ine.pt/scripts/flex_provisorios/Main.html; acedido em 05-02-2013. Em 26-03-2014 constatou-se que o *site* tinha resultados finais que eram diferentes dos resultados encontrados em 05-02-2013
- 26 - MATOS A: Povoamento e colonização dos Açores. Portugal no Mundo 1989a; 12:185-188
- 27 - MENDONÇA L: História dos Açores - Visão Geral (séculos XV-XIX). Centro de Apoio Tecnológico à Educação, Ponta Delgada, S. Miguel 1996
- 28 - LIMA M: Povoamento e história demográfica dos Açores: o contributo da genética. Boletim do Núcleo Cultural da Horta 2008; 17:229-230
- 29 - SANTOS C, LIMA M, MONTIEL R et al: Genetic structure and origins of peopling in the Azores Islands (Portugal): the view from mtADN. *Ann Hum Genet* 2003; 67(5):433-456
- 30 - MONTIEL R, BETTENCOURT C, SILVA C et al: Analysis of Y-chromosome variability and its comparison with mtADN variability reveals different demographic histories between Islands in the Azores Archipelago. *Ann Hum Genet* 2005; 69:1-10
- 31 - FERNANDO O, MOTA P, LIMA M et al: Peopling of the Azores Islands: data from the Y-chromosome. *Hum Biol* 2005 Apr; 77(2):189-99
- 32 - CLIFF A, HAGGETT P, SMALLMAN-RAYNOR M: Island epidemics. Oxford: Oxford University Press, 2000: 42
- 33 - RAINE D: The need for a national policy for the management of inherited metabolic disease. *J clin Path* 1974; 27 SuppJ 8:156-163
- 34 - European Project for Rare Diseases National Plans Development (EUROPLAN); http://www.EUROPLANproject.eu/_newsite_986987/project.html; acedido em 27-04-2013
- 35 - KOLE A, FAURISSON F: The Voice of 12000 Patients. Boulogne-Billancourt: Eurordis, 2009
- 36 - Rare Diseases: Understanding this Public Health Priority. EURORDIS, 2005 Nov. http://www.eurordis.org/IMG/pdf/princeps_document-EN.pdf; acedido em 20-5-2014

- 37 - Groupe de Travail Maladies Rares: Les maladies rares. Enquête sur la situation des personnes atteintes de maladies rares au Grand-Duché de Luxembourg 2011. <http://www.sante.public.lu/publications/maladies-traitements/maladies-rares/maladies-rares-enquete-personnes-atteintes-gdl.pdf>; acedido em 21-05-2014
- 38 - Recomendações do Conselho Europeu relativas a uma acção europeia em matéria de doenças raras (2009/C 151/02). Jornal Oficial da União Europeia. 3.7.2009. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2009:151:0007:0010:PT:PDF>; acedido em 22-05-2014
- 39 - KAY T, NUNES L: Doenças raras: uma visão contemporânea. In: Silva CG, editor. História da saúde e das doenças. Torres Vedras: Colibri, 2012: 158-159
- 40 - AYMÉ S, RODWELL C editors. 2012 Report on the State of the Art of Rare Disease Activities in Europe of the European Union Committee of Experts on Rare Diseases. Part I: Overview of Rare Disease Activities in Europe, 2012. <http://www.eucerd.eu/upload/file/Reports/2012ReportStateofArtRDAactivities.pdf>; acedido em 20-5-2014
- 41 - ORPHANET Report Series. Prevalence of rare diseases: Bibliographic data. 2013 Nov; Number 1. http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf
- 42 - AYMÉ S, HIVERT V editors. Report on rare disease research, its determinants in Europe and the way forward, 2011. http://asso.orpha.net/RDPlatform/upload/file/RDPlatform_final_report.pdf; acedido em 20-5-2014
- 43 - Rare Diseases Task Force. How Many Drugs for How Many Patients? Recommendations of the Rare Diseases Task Force. 2007 July. http://www.eucerd.eu/?post_type=document&p=1300.pdf
- 44 - HANSEN J: Rare Diseases and Orphan Drugs: A comprehensive approach of strategic perspectives. Journal of Communication in Healthcare 2012 Dec; 5(4):199-219
- 45 - ALL EUROPLAN PARTNERS. Recomendação para o Desenvolvimento dos Planos Nacionais de doenças raras. Guia de Orientação. EUROPLAN 2010. http://www.EUROPLANproject.eu/_newsite_986989/Resources/docs/2008-2011_2.EUROPLANRecommendations.pdf
- 46 - Comissão das Comunidades Europeias. Comunicação da Comissão ao Parlamento Europeu, ao Conselho, ao Comité Económico e Social Europeu e ao Comité das Regiões sobre doenças raras: desafios para a Europa. Bruxelas, 2008. http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/rare_com_pt.pdf; acedido em 20-5-2014
- 47 - Rare Diseases Task Force. Health Indicators For Rare Diseases: State of the Art and Future Directions 2008 Jun. <http://www.EUCERD.eu/upload/file/Publication/RDTFHI2008.pdf>
- 48 - EURORDIS. <http://www.eurordis.org/pt-pt/sobre-a-eurordis>; acedido em 24.03.2014
- 49 - EurordisCare1. <http://archive.EURORDIS.org/IMG/pdf/EurordisCare1-part1.pdf%20>; acedido em 24-3-2013
- 50 - EurordisCare1: survey comparing health care, 6 diseases, 17 countries; Part 2; Conclusions; pages 37-38. <http://archive.EURORDIS.org/IMG/pdf/EurordisCare1-part2.pdf>; acedido em 22-05-2014

- 51 - EurordisCare 2: Survey of the delay in diagnosis for 8 rare diseases in Europe. http://archive.EURORDIS.org/article.php3?id_article=454; acedido em 24-3-2013
- 52 - AYMÉ S, RODWELL C editors. 2012 Report on the State of the Art of Rare Disease Activities in Europe of the European Union Committee of Experts on Rare Diseases. Part III: European Commission Activities in the Field of Rare Diseases, 2012. <http://www.eucerd.eu/upload/file/Reports/2012ReportStateofArtRDActivitiesIII.pdf>; acedido em 20-5-2014
- 53 - RAPSODY: The Rare Disease Patient Solidarity project. http://archive.eurordis.org/article.php3?id_article=1066; acedido em 23-03-2013
- 54 - Rare Disease Communities. EURORDIS. <http://raretogether.EURORDIS.org/mentoring-topics/advocacy-communication/mailling-lists-online-communities/on-line-communities/>; acedido em 13-3-2012
- 55 - POLKA: Consenso dos Doentes sobre Cenários Preferidos para as Políticas para as doenças raras. http://archive.eurordis.org/article.php3?id_article=1852; acedido em 23-3-2013
- 56 - NORD. <http://www.rarediseases.org/about>; acedido em 5-02-2014
- 57 - FREGONESE L, RODWELL C, AYMÉ S: RDTF Report on Health indicators for rare diseases: II - Conceptual for the use of health indicators for the monitoring of quality of care, 2011. <http://nestor.orpha.net/EUCERD/upload/file/RDTFIndicators2011.pdf>; acedido em 20-5-2014
- 58 - AYMÉ S, RODWELL C editors. 2011 Report on the State of the Art of Rare Disease Activities in Europe of the European Union Committee of Experts on Rare Diseases - Part II: European Commission and Other European Activities, 2011. <http://www.eucerd.eu/upload/file/Reports/2011ReportStateofArtRDActivitiesII.pdf>; acedido em 20-5-2014
- 59 - GONÇALVES A: Regulamento Europeu relativo aos Medicamentos Órfãos: 10 anos de Experiência e Perspectivas Futuras. Colégio da Especialidade em Assuntos Regulamentares 2011; http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/articleFile669.pdf; acedido em 4-5-2013
- 60 - Orphan Drug Act; FDA, U.S. Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/ForIndustry/DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/HowtoapplyforOrphanProductDesignation/ucm364750.htm>; acedido em 29-03-2014
- 61 - HANSEN JC: Rare Diseases and Orphan Drugs: A comprehensive approach of strategic perspectives. J Commun in Healthcare 2012 Dec; 5(4): 199-219
- 62 - Os medicamentos órfãos. Sumários da legislação EU. Comité dos Medicamentos Órfãos http://europa.eu/legislation_summaries/internal_market/single_market_for_goods/pharmaceutical_and_cosmetic_products/121167_en.htm; acedido em 20-6-2012
- 63 - DENIS A, MERGAERT L, FOSTIER C, CLEEMPUT I, SIMOENS S: Issues Surrounding Orphan Disease and Orphan Drug Policies in Europe. Appl Health Econ Health Policy 2010 Sep; 8(5):343-50
- 64 - Regulamento (CE) n.º 1394/2007 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 13 de Novembro de 2007, relativo a medicamentos de terapia avançada. http://europa.eu/legislation_summaries/internal_market/single_market_for_goods/pharmaceutical_and_cosmetic_products/121212_pt.htm; acedido em 24-04-2013
- 65 - Proposta de Regulamento do Parlamento Europeu e do Conselho relativo aos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano e que revoga a Diretiva 2001/20/CE. Comissão Europeia.

- http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/2012_07/proposal/2012_07_proposal_pt.pdf; acessado em 05-05-2013
- 66 - Proposta de regulamento sobre os ensaios clínicos. Boletim Informativo Saúde-EU 2012. http://ec.europa.eu/health-eu/newsletter/95/newsletter_pt.htm; acessado em 4-5-2013
- 67 - Regulamento (CE) n.º 1394/2007. Jornal Oficial da União Europeia; L 324/122; <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2007:324:0121:0137:pt:PDF>; acessado em 25-04-2013
- 68 - Responsabilidade Corporativa na área de Produtos Farmacêuticos 2010. http://europa.eu/rapid/press-release_MEMO-10-442_en.htm?locale=en; acessado em 4-5-2013
- 69 - Medicamento órfão. http://medbib.com/Orphan_drug; acessado em 4-3-2012. Em Março de 2014 o *site* tinha deixado de estar acessível.
- 70 - Comunicação sobre doenças raras: Desafios Europeus. http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/rare_com_en.pdf2013; acessado em 25-04-2013
- 71 - Comité de Peritos da União Europeia sobre Doenças Raras. Decisão da Comissão Europeia 2009/872/EC. http://ec.europa.eu/transparency/regexpert/index.cfm?do=groupDetail.groupDetail&groupID=1692&news=1&new_groups=1&month=02&year=2012&Lang=PT; acessado em 26-3-2014
- 72 - ORPHANET. Le centre de ressources sur les maladies rares et les médicaments orphelins 2007. http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Bilanactivite_Orphanet.pdf; acessado em 26-03-2014
- 73 - Orphanet em sumário. <http://www.orpha.net/national/PT-PT/index/sobre-a-orphanet/>; acessado em 20-05-2012
- 74 - ORPHANET: 2012 Activity Report. <http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/ActivityReport2012.pdf>; acessado em 29-04-2013
- 75 - Why Register Congenital Anomalies? <http://www.eurocat-network.eu/aboutus/whatiseurocat/whatiseurocat>; acessado em 01-06-2012
- 76 - Special Eurobarometer 361. European Awareness of Rare Diseases Report. http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/docs/ebs_361_en.pdf; acessado em 02-05-2013
- 77 - Eurobarometer: Rare disease awareness. <http://www.eurordis.org/pt-pt/node/1811>; acessado em 28-03-2014
- 78 - Proposta de Regulamentação do Parlamento Europeu e do Conselho do Programa Crescimento para a Saúde. http://ec.europa.eu/health/programme/docs/prop_prog2014_en.pdf; acessado em 28-03-13
- 79 - EUCERD Recommendations on Quality Criteria for Centres of Expertise for Rare Diseases in Member States, 24 October 2011. <http://www.EUCERD.eu/upload/file/EUCERDRecommendationCE.pdf>; acessado em 22-05-2014
- 80 - Directiva 2011/24/UE do Parlamento Europeu e do Conselho de 9 de Março de 2011 relativa ao exercício dos direitos dos doentes em matéria de cuidados de saúde transfronteiriços. Jornal Oficial da União Europeia. 4.4.2011; L 88/52. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:088:0045:0065:PT:PDF>; acessado em 22-05-2014

- 81 - AYMÉ S, RODWELL C editors. 2011 Report on the State of the Art of Rare Disease Activities in Europe of the European Union Committee of Experts on Rare Diseases - Part III: Activities in EU Member States and Other European Countries, 2011. <http://www.eucerd.eu/upload/file/Reports/2011ReportStateofArtRDActivitiesIII.pdf>; acedido em 20-5-2014
- 82 - Rare Diseases Act of 2002. Sec. 3. NIH Office of Rare Diseases at National Institutes of Health. http://medbib.com/Rare_Diseases_Act_of_2002; acedido em 26-3-2013
- 83 - Rare Diseases Clinical Research Network. <http://rarediseases.info.nih.gov/about-ordr/pages/30/about-ordr>; acedido em 16-6-2014
- 84 - International Rare Diseases Research Consortium. http://ec.europa.eu/research/health/medical-research/rare-diseases/irdirc_en.html; acedido em 21-4-2013
- 85 - Novos trabalhos de investigação sobre doenças raras recebem 144 milhões de euros da EU. Comunicado de imprensa da Comissão Europeia. http://europa.eu/rapid/press-release_IP-13-169_pt.htm; acedido em 11-2-2014
- 86 - AYMÉ S, KOLE A, RODWELL C: RDTF Report on Patient registries the field of rare diseases: Overview of the issues surrounding the establishment, governance and financing of academic registries, 2011. <http://www.eucerd.eu/EUCERD/upload/file/RDTFReportRegistriesJuly2011.pdf>; acedido em 20-5-2014
- 87 - ORPHANET Report Series - Rare Disease Registries in Europe - January 2011. <http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Registries.pdf>; acedido em 24-3-2011
- 88 - Bases de Dados. PGSIG-BD.pdf. pag 1. <http://docentes.esa.ipcb.pt/tmlc/PGSIG-BD.pdf>; acedido em 30-3-2013
- 89 - CAMPOS A: A Convenção sobre os Direitos do Homem e a Biomedicina. Rev Port Saude Publica 2001 Jan; 19 (1): 77. http://www.estig.ipbeja.pt/~ac_direito/1-07-2001.pdf; acedido em 19-3-2014
- 90 - Rare Disease Registries in Europe. ORPHANET Report Series. <http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Registries.pdf>; acedido em 13-2-2013
- 91 - POSADA M, CARROQUINO MJ, PÉREZ MH et al: Selecting indicators to evaluate the achievements of RD initiatives. EUROPLAN 2011. http://download.EURORDIS.org/EUROPLAN/2_EUROPLAN_Guidance_Documents_for_the_National_Conference/EUROPLAN%20Indicators%2020211.pdf; acedido em 22-05-2014
- 92 - BITTAR O: Indicadores de qualidade e quantidade em saúde. RAS 2001 Jul;3(12). <http://sistema4.saude.sp.gov.br/sahe/documento/indicadorQualidadeI.pdf>; acedido em 26-3-2014
- 93 - ZAMBON L: Indicadores de Processo e Resultado. http://www.medicinanet.com.br/conteudos/gerenciamento/1442/indicadores_de_processo_e_resultado.htm; acedido em 6-3-2012
- 94 - Health-Related Quality of Life (HRQOL). CDC Centers for Disease Control and Prevention. <http://www.cdc.gov/hrqol/concept.htm>; acedido em 4-5-2013
- 95 - RAJMIL L, PERESTELO-PÉREZ L, HERDMAN M: Quality of life and rare diseases. Adv Exp Med Biol 2010; 686:251-72
- 96 - BURQOL-RD Project. Introduction. <http://www.burqol-rd.com/pag/intro.html>; acedido em 4-5-2013
- 97 - BURQOL-RD Project. <http://www.burqol-rd.com/>; acedido em 24-3-2014

- 98 - Rede Nacional de Centros de Referência para Doenças Raras. Direcção-Geral da Saúde, Março 2010. <http://www.portaldasauade.pt/NR/rdonlyres/6854E00B-196C-4024-A48E-1C776641E4B8/0/CR4Marco2010.pdf>; acedido em 23-3-2014
- 99 - AYMÉ S, RODWELL C editors. 2012 Report on the State of the Art of Rare Disease Activities in Europe of the European Union Committee of Experts on Rare Diseases” Part V: Activities in EU Member States & Other European Countries in the Field of Rare Diseases, 2012. <http://www.eucerd.eu/upload/file/Reports/2012ReportStateofArtRDActivitiesV.pdf>; acedido em 20-5-2014
- 100 - Registo Nacional de Anomalias Congénitas: Relatório de 2008-2010. Departamento de Epidemiologia - Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP 2011
- 101 - Programa Nacional de Diagnóstico Precoce. Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge. <http://www.diagnosticoprecoce.org/info.htm>; acedido em 24-3-2014
- 102 - Programa Nacional de Diagnóstico Precoce. Diário da República, 2.^a série — N.º 7 — 12 de Janeiro de 2010. http://www.insa.pt/sites/INSA/Portugues/ComInf/Noticias/Documents/2010/Janeyiro/DR_DiagnosticoPrecoce.pdf; acedido em 8-4-2013
- 103 - Programa Nacional de Diagnóstico Precoce. Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge. <http://www.diagnosticoprecoce.org/doencasrastreadas.htm>; acedido em 24-3-2014
- 104 - Lei n.º 12/2005 de 26 de Janeiro: Informação genética pessoal e informação de saúde. http://www.fc.ul.pt/sites/default/files/fcul/dep/dqb/doc/Lei_12-2005.pdf; acedido em 9-4-2013
- 104A - Programa Nacional de Saúde Reprodutiva. <http://www.saudereprodutiva.dgs.pt/diagnostico-pre-natal/relatorios.aspx>; acedido em 3-7-2014
- 104B - Registo Nacional de Anomalias Congénitas. <http://www.insa.pt/sites/INSA/Portugues/AreasCientificas/Epidemiologia/Unidades/UnistrObser/Paginas/RENAC.aspx>; acedido em 3-7-2014
- 105 - Cooperação Transnacional. E-Rare-2. <http://www.fct.pt/apoios/cooptrans/eranets/erare/>; acedido em 12-4-2013
- 106 - COUTINHO P, ANDRADE C: Autosomal dominant system degeneration in Portuguese families of the Azores Islands. A new genetic disorder involving cerebellar, pyramidal, extrapyramidal and spinal cord motor functions. *Neurology* 1978; 28(7):703-709
- 107 - STEVANIN G, GUERN E, RAVISE N et al: A third locus for autosomal dominant cerebellar ataxia type I maps to chromosome 14q24.3-qter: evidence for the existence of a fourth locus. *Am J Hum Genet* 1994; 54(1):11-20
- 108 - SOONG B, PAULSON H: Spinocerebellar ataxias: an update. *Curr Opin Neurol* 2007; 20(4):438-446
- 109 - SHAO J, DIAMOND M: Polyglutamine diseases: Emerging concepts in pathogenesis and therapy. *Hum Mol Genet* 2007; 16(2):R115-123
- 110 - NAKANO K, DAWSON D, SPENCE A: Machado disease. A hereditary ataxia in Portuguese emigrants to Massachusetts. *Neurology* 1972; 22(1):49-55
- 111 - WOODS B, SCHAUMBURG H: Nigro-spino-dentatal degeneration with nuclear ophthalmoplegia. A unique and partially treatable clinico-pathological entity. *J Neurol Sci* 1972; 17(2):149-66

- 112 - ROSENBERG R, NYHAN W, BAY C et al: Autosomal dominant striatonigral degeneration. A clinical, pathologic, and biochemical study of a new genetic disorder. *Neurology* 1976; 26(8):703-14
- 113 - COUTINHO P: Doença de Machado-Joseph: Tentativa de definição (dissertação de doutoramento) Porto (Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar): Univ. do Porto, 1992
- 114 - ROMANUL F, FOWLER H, RADVANY J et al: Azorean disease of the nervous system. *N Engl J Med* 1977; 296(26):1505-8
- 115 - VAN DE WARRENBURG B, SINKE R, VERSCHUUREN-BEMELMANS C et al: Spinocerebellar ataxias in the Netherlands: prevalence and age at onset variance analysis. *Neurology* 2002; 58(5):702-708
- 116 - SCHÖLS L, BAUER P, SCHMIDT T, SCHULTE T, RIESS O: Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2004; 3(5):291-304
- 117 - SILVEIRA I, LOPES-CENDES I, KISH S et al: Frequency of spinocerebellar ataxia type 1, dentatorubropallidoluysian atrophy, and Machado-Joseph disease mutations in a large group of spinocerebellar ataxia patients. *Neurology* 1996; 46(1):214-8
- 118 - TEIVE H, MUNHOZ R, RASKIN S, WERNECK L: Spinocerebellar ataxia type 6 in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2008; 66(3B):691-694
- 119 - JARDIM L, SILVEIRA I, PEREIRA M et al: A survey of spinocerebellar ataxia in South Brazil - 66 new cases with Machado-Joseph disease, SCA7, SCA8, or unidentified disease-causing mutations. *J Neurol* 2001; 248(10):870-87
- 120 - VALE J, BUGALHO P, SILVEIRA I, SEQUEIROS J, GUIMARAES J, COUTINHO P: Autosomal dominant cerebellar ataxia: frequency analysis and clinical characterization of 45 families from Portugal. *Eur J Neurol* 2010; 17(1):124-8
- 121 - SILVEIRA I, COUTINHO P, MACIEL P et al: Analysis of SCA1, DRPLA, MJD, SCA2, and SCA6 CAG repeats in 48 Portuguese ataxia families. *Am J Med Genet* 1998; 81(2):134-138
- 122 - MARUYAMA H, IZUMI Y, MORINO H et al: Difference in disease-free survival curve and regional distribution according to subtype of spinocerebellar ataxia: a study of 1,286 Japanese patients. *Am J Med Genet* 2002; 114(5):578-583
- 123 - SHIBATA-HAMAGUCHI A, ISHIDA C, IWASA K, YAMADA M: Prevalence of spinocerebellar degenerations in the Hokuriku district in Japan. *Neuroepidemiology* 2009; 32(3):176-183
- 124 - MACIEL P, COSTA M, FERRO A et al: Improvement in the molecular diagnosis of Machado-Joseph disease. *Arch Neurol* 2001; 58(11):1821-1827
- 125 - BETTENCOURT C, SANTOS C, KAY T et al: Analysis of Segregation Patterns in Machado-Joseph Disease Pedigrees. *J Hum Genet* 2008; 53(10):920-923
- 126 - LIMA M, MAYER F, COUTINHO P et al: Prevalence, geographical distribution and genealogical investigation of Machado-Joseph disease in the islands of the Azores (Portugal). *Hum Biol* 1997; 69(3):383-391
- 127 - BETTENCOURT C, FIALHO R, SANTOS C et al: Segregation distortion of wild-type alleles at the Machado-Joseph disease locus: a study in normal families from the Azores islands (Portugal). *J Hum Genet* 2008b; 53:333-39
- 128 - GASPAS C, LOPES-CENDES I, HAYES S et al: Ancestral Origins of the Machado-Joseph Disease Mutation: A Worldwide Haplotype Study. *Am J Hum Genet* 2001; 68:523-528

- 129 - LIMA M: Doença de Machado-Joseph nos Açores: Estudo epidemiológico, biodemográfico e genético (dissertação de doutoramento) Ponta Delgada: Univ. dos Açores, 1996
- 130 - LIMA M, MAYER F, COUTINHO P et al: Origins of a mutation: Population Genetics of Machado-Joseph disease in the Azores (Portugal). *Hum Biol* 1998; 70(6):1011-1023
- 132 - LIMA L, COUTINHO P: Clínic criteria for diagnosis of Machado-Joseph disease: report of a non-Azoren Portuguese family. *Neurology* 1980; 30(3):319-322
- 133 - PAULSON H: Spinocerebellar Ataxia Type 3. *GeneReview* 2011. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1196/>; acedido em 25-04-2013
- 134 - TUIITE P, ROGAEVA E, GEORGE-HYSLOP P et al: Dopa-responsive parkinsonism phenotype of Machado-Joseph disease: confirmation of 14q CAG expansion. *Ann of Neurol* 1995; 38:684-687
- 135 - LU C, CHANG H, KUO P et al: The parkinsonian phenotype of spinocerebellar ataxia type 3 in a Taiwanese family. *Parkinsonism Relat Disord* 2004; 10:369-73
- 136 - LANDAU W, SCHMIDT R, MCGLENNEN R, REICH S: Hereditary spastic paraplegia and hereditary ataxia, Part 2: A family demonstrating various phenotypic manifestations with the SCA3 genotype. *Arch Neurol* 2000; 57:733-9
- 137 - WANG Y, DU J, WANG J et al: Six cases of SCA3/MJD patients that mimic hereditary spastic paraplegia in clinic. *J Neurol Sci* 2009; 285(1-2):121-4
- 138 - Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM): <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>; acedido em 22-05-2014
- 139 - DMJ/SC3: <http://omim.org/entry/109150>; acedido em 22-05-2014
- 140 - ORPHANET: <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>; acedido em 22-05-2014
- 141 - LIN K, SOONG B: Peripheral neuropathy of Machado-Joseph disease in Taiwan: a morphometric and genetic study. *Eur Neurol* 2002; 48:210-7
- 142 - FRANÇA M, D'ABREU A, FRIEDMAN J, NUCCI A, LOPES-CENDES I: Chronic pain in Machado-Joseph disease: a frequent and disabling symptom. *Arch Neurol* 2007; 64:1767-70
- 143 - BURK K, ABELE M, FETTER M et al: Autosomal dominant cerebellar ataxia type I clinical features and MRI in families with SCA1, SCA2 and SCA3. *Brain* 1996; 119(5):1497-505
- 144 - ONODERA O, IDEZUKA J, IGARASHI S et al: Progressive atrophy of cerebellum and brainstem as a function of age and the size of the expanded CAG repeats in the MJD1 gene in Machado-Joseph disease. *Ann Neurol* 1998; 43:288-96
- 145 - SCHULZ J, BORKERT J, WOLF S et al: Visualization, quantification and correlation of brain atrophy with clinical symptoms in spinocerebellar ataxia types 1, 3 and 6. *Neuroimage* 2010; 49:158-68
- 146 - RÜB U, BRUNT E, DELLER T: New insights into the pathoanatomy of spinocerebellar ataxia type 3 (Machado-Joseph disease). *Curr Opin Neurol* 2008; 21:111-6
- 147 - DE OLIVEIRA M, D'ABREU A, FRANCA M, LOPES-CENDES I, CENDES F, CASTELLANO G: MRI-Texture Analysis of Corpus Callosum, Thalamus, Putamen, and Caudate in Machado-Joseph Disease. *J Neuroimaging* 2010 Jan; 22(1):46-52
- 148 - CARVALHO D, LA ROCQUE-FERREIRA A, RIZZO I et al: Homozygosity enhances severity in spinocerebellar ataxia type 3. *Pediatr Neurol* 2008; 38:296-299
- 149 - MARUYAMA H, NAKAMURA S, MATSUYAMA Z et al: Molecular features of the CAG repeats and clinical manifestation of Machado-Joseph disease. *Hum Mol Genet* 1995; 4:807-12

- 150 - BETTENCOURT C, SANTOS C, MONTIEL R et al: The (CAG)_n tract of Machado-Joseph Disease gene (ATXN3): a comparison between ADN and mRNA in patients and controls. *Eur J Hum Genet* 2010b; 18(5):621-3
- 151 - KIELING C, PRESTES PR, SARAIVA-PEREIRA ML et al: Survival estimates for patients with Machado-Joseph disease (SCA3). *Clin Genet* 2007; 72(6):543-5.
- 152 - TAKIYAMA YM, NISHIZAWA H, TANAKA et al: The gene for Machado-Joseph disease maps to human chromosome 14q. *Nat Genet* 1993; 4(3):300-4
- 153 - KAWAGUCHI Y, OKAMOTO T, TANIWAKI M et al: CAG expansions in a novel gene for Machado-Joseph disease at chromosome 14q32.1. *Nat Genet* 1994; 8:221-8
- 154 - ICHIKAWA Y, GOTO J, HATTORI M et al: The genomic structure and expression of MJD, the Machado-Joseph disease gene. *J Hum Genet* 2001; 46:413-22
- 155 - BETTENCOURT C, SANTOS C, MONTIEL R et al: Increased transcript diversity: novel splicing variants of Machado-Joseph Disease gene (ATXN3). *Neurogenetics* 2010a; 11(2):193-202
- 156 - TAKIYAMA Y, IGARASHI S, ROGAEVA EA et al: Evidence for intergenerational instability in the CAG repeat in the MJD1 gene and for conserved haplotypes at flanking markers amongst Japanese and Caucasian subjects with Machado-Joseph disease. *Hum Mol Genet* 1995; 4(7):1137-46
- 157 - VAN ALFEN N, SINKE RJ, ZWARTS MJ et al: Intermediate CAG repeat lengths (53, 54) for MJD/SCA3 are associated with an abnormal phenotype. *Ann Neurol* (2001); 49(6):805-7
- 158 - PAULSON HL: Dominantly inherited ataxias: lessons learned from Machado-Joseph disease/spinocerebellar ataxia type 3. *Semin Neurol* 2007; 27(2):133-42
- 159 - PAULSON HL, DAS SS, CRINO PB et al: Machado-Joseph disease gene product is a cytoplasmic protein widely expressed in brain. *Ann Neurol* 1997; 41(4):453-462
- 160 - RIESS O, RÜB U, PASTORE A, BAUER P, SCHÖLS L: SCA3: neurological features, pathogenesis and animal models. *Cerebellum* 2008; 7:125-37
- 161 - RODRIGUES AJ, DO CARMO CM, SILVA TL et al: Absence of ataxin-3 leads to cytoskeletal disorganization and increased cell death. *Biochim Biophys Acta*. 2010 Oct; 1803(10):1154-1163
- 162 - MAURI PL, RIVA M, AMBU D et al: Ataxin-3 is subject to autolytic cleavage. *FEBS J* 2006; 273(18):4277-4286
- 163 - SEQUEIROS J: Análise Genética da variação fenotípica na doença de Machado-Joseph (dissertação de doutoramento). Porto (Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar): Univ. do Porto, 1989
- 164 - LERER I, MERIMS D, ABELIOVICH D et al: Machado-Joseph disease: correlation between the clinical features, the CAG repeat length and homozygosity for the mutation. *Eur J Hum Genet* 1996; 4(1):3-7
- 165 - BETTENCOURT C, SILVA-FERNANDES A, MONTIEL R, SANTOS C, MACIEL P, LIMA M: Triplet Repeats: Features, Dynamics and Evolutionary Mechanisms. In: Santos C, Lima M., editors. *Recent Advances in Molecular Biology and Evolution: Applications to Biological Anthropology*. 1st ed. Kerala: Research Signpost, 2007
- 166 - IGARASHI S, TAKIYAMA Y, CANCEL G et al: Intergenerational instability of the CAG repeat of the gene for Machado-Joseph disease (MJD1) is affected by the genotype of the normal chromosome: implications for the molecular mechanisms of the instability of the CAG repeat. *Hum Mol Genet* 1996; 5(7):923-32
- 167 - TAKIYAMA Y, SHIMAZAKI H, MORITA M et al: Maternal anticipation in Machado-Joseph disease (MJD): some maternal factors independent of the number of

- CAG repeat units may play a role in genetic anticipation in a Japanese MJD family. *J Neurol Sci* 1998; 155(2):141-5
- 168 - MACIEL P, GASPAR C, GUIMARÃES L et al: Study of three intragenic polymorphisms in the Machado-Joseph disease gene (MJD1) in relation to genetic instability of the (CAG)_n tract. *Eur J Hum Genet* 1999; 7(2):147-56
- 169 - MARTINS S, COUTINHO P, SILVEIRA I et al: Cis-acting factors promoting the CAG intergenerational instability in Machado-Joseph disease. *Am J Med Genet. Neuropsychiatric Genetics* 2008; 147B(4):439-46
- 170 - CANCEL G, ABBAS N, STEVANIN G et al: Marked phenotypic heterogeneity associated with expansion of a CAG repeat sequence at the spinocerebellar ataxia 3/Machado-Joseph disease locus. *Am J Hum Genet* 1995; 57(4):809-16
- 171 - LOPES-CENDES I, SILVEIRA I, MACIEL P et al.: Limits of Clinical Assessment in the Accurate Diagnosis of Machado-Joseph Disease. *Arch Neurol.* 1996;53(11):1168-1174. doi:10.1001/archneur.1996.00550110120020. <http://archneur.jamanetwork.com/issue.aspx?issueid=16400>; acedido em 27-05-2014
- 172 - MACIEL P, LOPES-CENDES I, KISH S et al: Mosaicism of the CAG repeat in CNS tissue in relation to age at death in spinocerebellar ataxia type 1 and Machado-Joseph disease patients. *Am J Hum Genet* 1997; 60(4):993-6
- 173 - WILLIAMS A, PAULSON H: Polyglutamine neurodegeneration: protein misfolding revisited. *Trends Neurosci* 2008 Oct; 31(10):521-8
- 174 - PAULSON H, PEREZ M, TROTTIER Y et al: Intranuclear inclusions of expanded polyglutamine protein in spinocerebellar ataxia type 3. *Neuron.* 1997b;19:333-44.
- 175 - SCHMIDT T, LANDWEHRMEYER G, SCHMITT I et al: An isoform of ataxin-3 accumulates in the nucleus of neuronal cells in affected brain regions of SCA3 patients. *Brain Pathol* 1998; 8:669-679
- 176 - RÜB U, DE VOS R, BRUNT E et al: Spinocerebellar ataxia type 3 (SCA3): thalamic neurodegeneration occurs independently from thalamic ataxin-3 immunopositive neuronal intranuclear inclusions. *Brain Pathol* 2006; 16:218-27
- 177 - TOULOUSE A, AU-YEUNG F, GASPAR C, ROUSSEL J, DION P, ROULEAU G: Ribosomal frameshifting on MJD-1 transcripts with long CAG tracts. *Hum Mol Genet* 2005; 14:2649-60
- 178 - LI L, YU Z, TENG X, BONINI N: RNA toxicity is a component of ataxin-3 degeneration in *Drosophila*. *Nature* 2008; 453:1107-11
- 179 - IKEUCHI T, IGARASHI S, TAKIYAMA Y et al: Non-Mendelian transmission in dentatorubral-pallidoluysian atrophy and Machado-Joseph disease: the mutant allele is preferentially transmitted in male meiosis. *Am J Hum Genet* 1996; 58(4):730-3
- 180 - GREWAL R, CANCEL G, LEEFLANG E et al: French Machado-Joseph disease patients do not exhibit gametic segregation distortion: a sperm typing analysis. *Hum Mol Genet* 1999; 8(9):1779-84
- 181 - VAN DE WARRENBURG B, HENDRIKS H, DÜRR A et al: Age at onset variance analysis in spinocerebellar ataxias: a study in a Dutch-French cohort. *Ann Neurol* 2005; 7(4):505-12
- 182 - LI J, HAYDEN M, ALMQVIST E et al: A genome-scan for modifiers of age at onset in Huntington's disease: the HD MAPS study. *Am J Hum Genet* 2003; 73:682-687
- 183 - LI J, HAYDEN M, WARBY S et al: Genome-wide significance for a modifier of age at onset for Huntington's disease at 6q23-24: the HD MAPS Study. *BMC Medical Genetics* 2006; 7:71

- 184 - BETTENCOURT C, RAPOSO M, KAZACHKOVA N et al: The $\epsilon 2$ allele of APOE increases the risk of earlier age-at-onset in Machado-Joseph Disease (MJD/SCA3). Arch Neurol 2011; 68(12):1580-3
- 185 - BETTENCOURT C, RAPOSO M, KAZACHKOVA N et al: Sequence Analysis of 5' Regulatory Regions of the Machado-Joseph Disease Gene (ATXN3). Cerebellum 2012 Dec; 11(4):1045-50
- 186 - BUTLER J, KADONAGA J: The RNA polymerase II core promoter: a key component in the regulation of gene expression. Genes & Dev. 2002; 16:2583-2592
- 187 - HARPER P, LIM C, CRAUFURD D: Ten years of presymptomatic testing for Huntington's disease: the experience of the UK Huntington's Disease Prediction Consortium. J Med Genet 2000; 37:567-571
- 188 - BERNHARDT C, SCHWAN A, KRAUS P, EPPLEN J, KUNSTMANN E: Decreasing uptake of predictive testing for Huntington's disease in a German centre: 12 years' experience (1993-2004). Eur J Hum Genet 2009 Mar; 17(3):295-300
- 189 - Associação Portuguesa de ataxias hereditárias; <http://apahe-pt.forumeiros.com/t129-a-doenca-de-machado-joseph>; acessado em 28-03-2012. Em Março de 2014 o *site* tinha deixado de estar acessível
- 190 - BINEDELL J, SOLDAN J, HARPER P: Selection for presymptomatic testing for Huntington's disease: who decides? J Med Genet 1996; 33:173-176
- 191 - QUAID K: Presymptomatic testing for Huntington disease in the United States. Am Hum Genet 1993; 53:785-7
- 192 - LIMA M, KAY T, VASCONCELOS J et al: Disease knowledge and attitudes toward Predictive Testing and Prenatal Diagnosis in families with Machado-Joseph disease from the Azores Islands (Portugal). Community Genetics 2001b; 4(1):36-42
- 193 - KAY T: Doença de Machado-Joseph: Uma experiência comunitária. Comunicação oral. I Jornadas de Neurogenética do Hospital de Dona Estefânia 2007
- 194 - D'ABREU A, FRANCA M, PAULSON H, LOPES-CENDES I: Caring for Machado-Joseph disease: current understanding and how to help patients. Parkinsonism Relat Disord 2010 Jan; 16(1):2-7
- 195 - ALVES S, NASCIMENTO-FERREIRA I, AUREGAN G et al: Allele-specific RNA silencing of mutant ataxin-3 mediates neuroprotection in a rat model of Machado-Joseph disease. Plos One 2008; 3:E3341
- 196 - HU J et al: Allele-specific silencing of mutant huntingtin and ataxin-3 genes by targeting expanded CAG repeats in mRNAs. Nat Biotechnol. 2009; 27(5):478-84;
- 197 - NANDAGOPAL R, MOORTHY S: Dramatic levodopa responsiveness of dystonia in a sporadic case of spinocerebellar ataxia type 3. Postgrad Med J. 2004; 80:363-5
- 198 - FREEMAN W, WSZOLEK Z: Botulinum Toxin Type A for Treatment of Spasticity in Spinocerebellar Ataxia Type 3 (Machado-Joseph Disease). Mov Disord 2005; 20:644
- 199 - CECCHIN C, PIRES A, RIEDER C et al: Depressive symptoms in Machado-Joseph disease (SCA3) patients and their relatives. Community Genet 2007; 10:19-26
- 200 - TAKEI A, FUKAZAWA T, HAMADA T et al: Effects of tandospirone on "5-HT1A receptor-associated symptoms" in patients with Machado-Joseph disease: an open-label study. Clin Neuropharmacol 2004; 27:9-13
- 201 - TAKEI A, HAMADA S, HOMMA S, HAMADA K, TASHIRO K, HAMADA T: Difference in the effects of tandospirone on ataxia in various types of spinocerebellar degeneration: an open-label study. Cerebellum 2010; 9:567-70

- 202 - D'ABREU A, FRANCA M, LOPES-CENDES I, CENDES F: The international cooperative ataxia rating scale in Machado-Joseph disease. Comparison with the unified multiple system atrophy rating scale. *Mov Disord* 2007 Oct; 22(13):1976-9
- 203 - LIU C, HSU H, CHENG W, HSIEH M: Clínic and molecular events in patients with Machado-Joseph disease under lamotrigine therapy. *Acta Neurol Scand* 2005; 111(6):385-90
- 204 - TEO A, GOY R, WOON Y: Combined spinal-epidural technique for vaginal hysterectomy in a patient with Machado-Joseph disease. *Reg Anesth Pain Med* 2004; 29:352-4
- 205 - GONGORA J: *Enfermedad y Família: Manual de intervención Psicosocial*. Barcelona: Paidós Iberica, 2004
- 206 - ERA-Net for Research Programmes on Rare Diseases. <http://www.erare.eu/financed-projects/pppt-mjd>; acedido em 26-05-2014
- 207 - WATASE K, JENNIFER R, YALING S et al: Lithium Therapy Improves Neurological Function and Hippocampal Dendritic Arborization in a Spinocerebellar Ataxia Type 1 Mouse Model. *PLoS Med* 2007 May; 4(5):e182
- 208 - ZESIEWICZ T, GREENSTEIN P, SULLIVAN K, WECKER L, MILLER A, JAHAN I et al: A randomized trial of varenicline (Chantix) for the treatment of spinocerebellar ataxia type 3. *Neurology* 2012 Feb; 78(8):545-50
- 209 - CONNOLLY B, PRASHANTH L, BINIT B, MARRAS C, LANG A: A randomized trial of varenicline (chantix) for the treatment of spinocerebellar ataxia type 3. *Neurology* 2012 Nov; 79(22); 2218
- 210 - TAKEGUCHI M, NANRI K, OKITA M, TAGUCHI T, ISHIKO T, SAITOH H: Efficacy Of Intravenous Immunoglobulin For Slowly Progressive Cerebellar Atrophy. *Rinsho Shinkeigaku* 2006 Jul; 46(7):467-74
- 211 - NANRI K, OKITA M, TAKEGUCHI M, TAGUCHI T et al: Intravenous Immunoglobulin Therapy for Autoantibody-Positive Cerebellar Ataxia. *Inter Med* 2009; 48:783-790
- 212 - SEQUEIROS J, MACIEL P, TABORDA F et al: Prenatal diagnosis of Machado-Joseph disease by direct mutation analysis. *Prenatal Diagnosis* 1998; 18(6): 611-7
- 213 - DRÜSEDAU M, DREESSEN J, DE DIE-SMULDERS C et al: Preimplantation genetic diagnosis of spinocerebellar ataxia 3 by (CAG)(n) repeat detection. *Mol Hum Reprod* 2004; 10(1):71-75
- 214 - LIMA M, SMITH M, SILVA C et al: Natural selection at the MJD locus: phenotypic diversity, survival and fertility among Machado-Joseph disease patients from the Azores (Portugal). *J Biosoc Sci* 2001; 33:361-373
- 215 - GONZALEZ C, LIMA M, KAY T et al: Short-Term impact of predictive testing for the Machado-Joseph disease: Depression and Anxiety levels in individuals at risk from the Azores (Portugal). *Community Genetics* 2004; 7(4):196-201
- 216 - GONZALEZ C, GOMES E, KAZACHKOVA N et al: Psychological Well-Being and Family Satisfaction Levels Five Years After Being Confirmed as a Carrier of the Machado-Joseph Disease Mutation. *Genet Test Mol Biomarkers* 2012 Dec; 16(12):1363-8
- 217 - ASSOCIAÇÃO ATLÂNTICA DE APOIO AOS DOENTES DE MACHADO-JOSEPH. <http://www.aaadmj.com/>; acedido em 26-03-2014
- 218 - SAMPIERI R, COLLADO C, LUCIO P: *Metodologia de pesquisa*. 3rd ed. SãoPaulo: MacGraw-Hill, 2006
- 219 - VALE M: *Ética da Investigação*. <http://www.ihmt.unl.pt/docs/Estudos-Observacionais.pdf>; acedido em 11-10-2013

- 220 - Classificação dos desenhos de estudo.
http://stat2.med.up.pt/cursop/print_script.php3?capitulo=desenhos_estudo&numero=3&titulo=Desenhos%20de%20estudo, acedido em 11-10-2013
- 221 - Estudos transversais.
http://stat2.med.up.pt/cursop/print_script.php3?capitulo=desenhos_estudo&numero=6&titulo=Desenhos%20de%20estudo, acedido em 11-10-2013
- 222 - Serviço Regional de Estatística dos Açores, SREA.
http://estatistica.azores.gov.pt/conteudos/Relatorios/lista_relatorios.aspx?idc=29&idsc=1140&lang_id=1, acedido em 21-06-2014
- 223 - PORDATA, última actualização: 2013-06-19.
<http://www.pordata.pt/Tema/Portugal/Populacao-1>; acedido em 19-09-2013
- 224 - HARPER P: General aspects of genetic counseling. In: Butterworth-Heinemann, editor. Practical Genetic Counselling. 5th ed. Oxford, 1998:3
- 225 - Diagnóstico Pré-Natal. Relatório de Actividades realizadas nos serviços de saúde em 2009. <http://backoffice.masterlink.pt/dgsaude/upload/pnsr/ficheiros/i010109.pdf>; acedido em 3-7-2014
- 226 - Registo Nacional de Anomalias Congénitas. Relatório 2008-2010.
http://repositorio.insa.pt/bitstream/10400.18/985/3/RENAC%20relat%c3%b3rio%2008-2010_vers%c3%a3o%20completa.pdf ; acedido em 3-7-2014
- 227 - GOFFMAN E: Estigma. Prefácio. In: Editora Guanabara. Notas sobre a Manipulação da Identidade Deteriorada. Rio de Janeiro, 1988:4
- 228 - Relatórios Orphanet - Prevalência das doenças raras: Dados bibliográficos - Maio 2014 - Número 2.
http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/PT/Prevalencia_das_doencas_raras_por_prevalencia_decrescente_ou_casos.pdf; acedido em 14-7-2014
- 229 - GASPAR C, LOPES-CENDES I, HAYES S et al: Ancestral Origins of the Machado-Joseph Disease Mutation: A Worldwide Haplotype Study. Am J Hum Genet. 2001; 68: 523-528.
- 230 - HAUPT A, KANE T: Mortality. In: Population Reference Bureau's, editor. Population Handbook. 5th ed. Washington, 2004:25-30

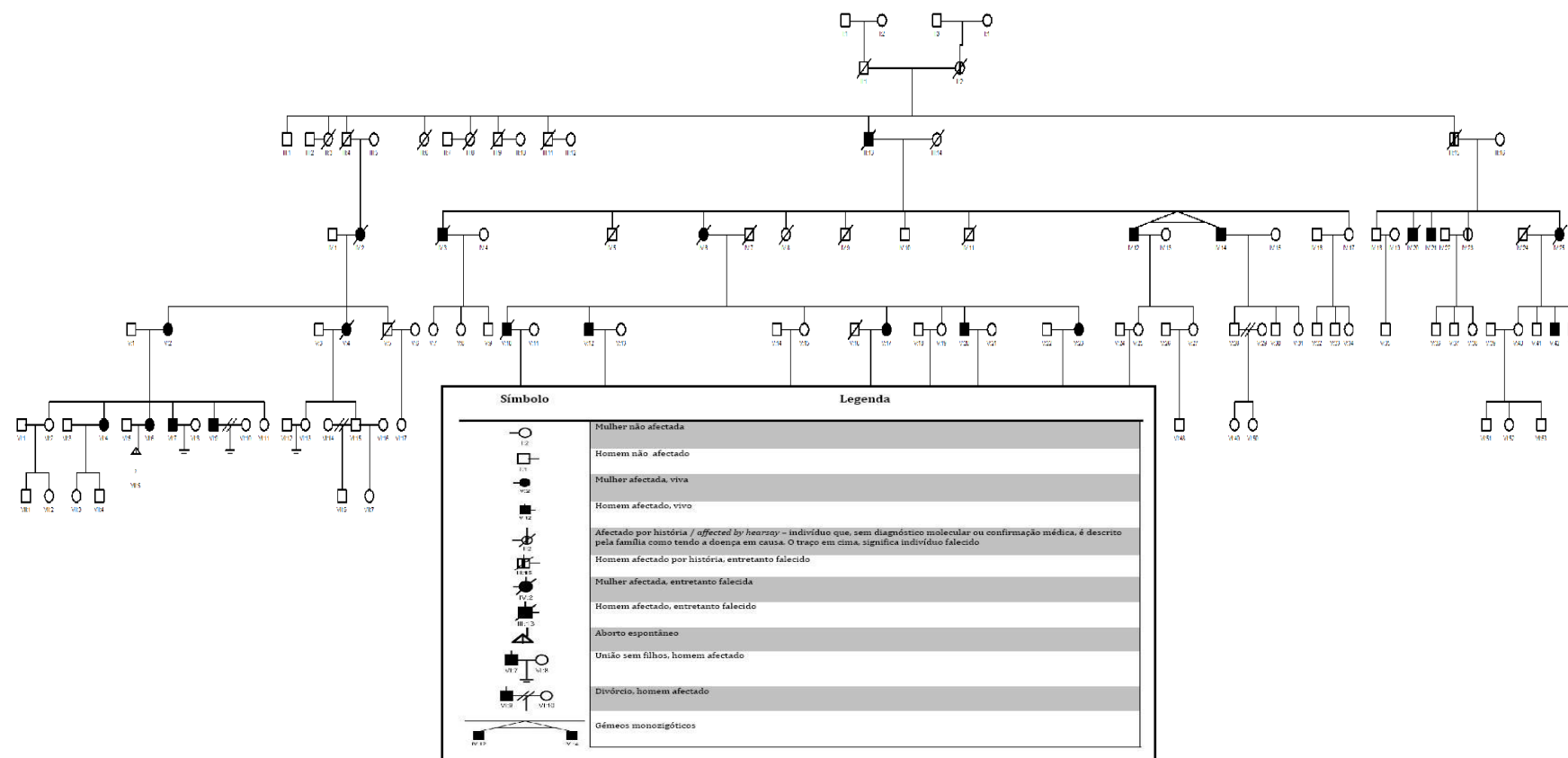
VIII. Anexos

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1 - Árvore genealógica de uma família com DMJ	199
Anexo 2 - Questionário para identificação dos doentes com doença rara.....	201
Anexo 3 - Tabelas.....	203
Tabela A - Recém-nascidos com doença rara por ano.....	205
Tabela B - Análise de idades dos doentes com doença rara	207
Tabela C - Análise de idades das doenças raras	215
Tabela D - Doenças raras com data de início de sintomas conhecido na literatura e observado.....	219
Tabela E - Distribuição dos diagnósticos dos doentes com doença rara pelas doenças raras encontradas	221
Tabela F - Concelhos e freguesias de residência dos doentes com doença rara da ilha de S. Miguel.....	227
Tabela G - Casos clínicos com doenças raras por DPN	229
Tabela H - Doentes com DMJ: Descrição de tipos clínicos, confirmação molecular por teste diagnóstico (TD) e teste preditivo (TP), género, concelhos e freguesias de residência da ilha de S. Miguel	231
Tabela I - Familiares de doentes com doença rara por diagnóstico do caso index, género, datas de nascimento e da primeira consulta de Genética, idade na primeira consulta de Genética, concelhos e freguesias de residência da ilha de S. Miguel	233
Tabela J - Parentesco dos familiares dos doentes com doença rara.....	239
Tabela K - Concelhos e freguesias de residência dos familiares de doentes com doença rara da ilha de S. Miguel.....	241
Anexo 4 - Quadros.....	243
Quadro 1 - Grupo nosológico: Anomalia cromossómica	245
Quadro 2 - Grupo nosológico: Cardiologia	245
Quadro 3 - Grupo nosológico: Dermatologia	245
Quadro 4 - Grupo nosológico: Endocrinologia.....	246
Quadro 5 - Grupo nosológico: Gastreenterologia.....	246
Quadro 6 - Grupo nosológico: Hematologia.....	246

Quadro 7 - Grupo nosológico: Imunologia	246
Quadro 8 - Grupo nosológico: Doenças metabólicas	247
Quadro 9 - Grupo nosológico: Neurologia	247
Quadro 10 - Grupo nosológico: Ginecologia/Obstetrícia	248
Quadro 11 - Grupo nosológico: Oftalmologia	248
Quadro 12 - Grupo nosológico: Oncologia.....	248
Quadro 13 - Grupo nosológico: Oral e craniofacial	248
Quadro 14 - Grupo nosológico: Ortopedia	248
Quadro 15 - Grupo nosológico: Otorrinolaringologia	249
Quadro 16 - Grupo nosológico: Outras situações	249
Quadro 17 - Grupo nosológico: Pneumologia	249
Quadro 18 - Grupo nosológico: Síndrome polimalformativa	249
Quadro 19 - Grupo nosológico: Renal e de trato urinário	249
Quadro 20 - Grupo nosológico: Tecido conjuntivo	250
Quadro 21 - Grupo nosológico: Vascular	250

Anexo 1



Árvore Genealógica de uma Família com DMJ (Família S2 - EMF)

Anexo 2

Doenças Raras

Teresa Kay

Doenças Raras são aquelas que têm uma prevalência de 1/2000 na população europeia.

Na página seguinte encontra-se a lista com as Doenças Raras mais prevalentes.

Tem algum doente com qualquer uma destas patologias ou com outra Doença Rara?

Nome do Médico	Telefone
Centro de Saúde	
Hospital	Especialidade
Consultório	

Nome do Doente		
Data de Nascimento	Sexo	Idade
Morada		
Telefone	Telemóvel	
Diagnóstico da Doença		

Nome do Doente		
Data de Nascimento	Sexo	Idade
Morada		
Telefone	Telemóvel	
Diagnóstico da Doença		

Nome do Doente		
Data de Nascimento	Sexo	Idade
Morada		
Telefone	Telemóvel	
Diagnóstico da Doença		

Data de Preenchimento	Assinatura
-----------------------	------------

Resposta: Teresa Kay
Telemóvel - 966 778 363
Fax - 213 126 869

Nota: No caso de existirem mais doentes, favor anexar informação idêntica.

Questionário para identificação dos doentes com doença rara

Anexo 3

Tabela A - Recém-nascidos com doença rara por ano (n=139)													
Recém-nascidos com doença raras por ano	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	Total de Doentes	Natureza Genética	Hereditariedade
Anemia de Fanconi				1							1	Com etiologia genética conhecida	AR/Ligada ao X Recessiva
Angioma e malformação vascular			1								1	Sem etiologia genética conhecida	Desconhecida
Ataxia espinocerebelosa com neuropatia axonal tipo 1	1										1	Com etiologia genética conhecida	AR
Atraso mental – epilepsia.				1							1	Com etiologia genética conhecida	Ligada ao X Dominante/Ligada ao X Recessiva
Atraso mental ligado ao X - hipotonia - dismorfia facial - comportamento agressivo	1										1	Com etiologia genética conhecida	Ligada ao X Recessiva
Atresia do intestino delgado					1						1	Com etiologia genética conhecida	AR
Baixa estatura - microcefalia – cardiopatia ou Síndrome de D Ercole				2							2	Aguarda caracterização da ORPHANET	Desconhecida
Canal aurículoventricular completo - hipoplasia ventricular									1		1	Com etiologia genética conhecida	Multifactorial
Colestase intra-hepática da gravidez.					1						1	Com etiologia genética conhecida	Multigénica/Multifactorial
Craniossinostose		1									1	Com etiologia genética conhecida	AD/AR/Desconhecida/ Ligado ao X Recessiva
Defeito do septo auricular, tipo ostium secundum			1								1	Com etiologia genética conhecida	Desconhecida
Deficiência de complexo 5 da cadeia respiratória mitocondrial										1	1	Com etiologia genética conhecida	AR
Deficiência de L-aminoácidos aromáticos descarboxilase	1				1						2	Com etiologia genética conhecida	AR
Deleção 9p				1							1	Com etiologia genética conhecida	Cromossomopatia
Displasia broncopulmonar				1		1	1				3	Sem etiologia genética conhecida	Desconhecida
Distrofia muscular, tipo Duchenne				1							1	Com etiologia genética conhecida	Ligada ao X Recessiva
Doença de Charcot-Marie-Tooth						1					1	Com etiologia genética conhecida	AD/AR/Ligada ao X Dominante/Ligada ao X
Doença de Hirschsprung	1										1	Com etiologia genética conhecida	Multigénica/Multifactorial
Embriofetopatia por cocaína	1										1	Sem etiologia genética conhecida	Desconhecida
Eritrodermia icctiosiforme congénita, não-bolhosa				1							1	Com etiologia genética conhecida	AR
Esclerose tuberosa	1										1	Com etiologia genética conhecida	AD
Espinha bifida						1	2				3	Com etiologia genética conhecida	Multigénica/Multifactorial
Fibrose quística	1			1							2	Com etiologia genética conhecida	AR
Fístula anal	1										1	Sem etiologia genética conhecida	Desconhecida
Gastrosquisis					1		1				2	Sem etiologia genética conhecida	Desconhecida
Hemangioma gigante infantil	2	1									3	Sem etiologia genética conhecida	Desconhecida
Hemangioma não evolutivo, congénito						1					1	Sem etiologia genética conhecida	Desconhecida
Hemofilia A grave					1		1				2	Com etiologia genética conhecida	Ligada ao X Recessiva
Hidronefrose congénita		1	1	2	4			1			9	Com etiologia genética conhecida	AD
Hipoplasia renal, bilateral		1									1	Com etiologia genética conhecida	AD/Desconhecida
Hipospadias, forma grave		2		1							3	Sem etiologia genética conhecida	Desconhecida
Isocromossoma Yp					1						1	Com etiologia genética conhecida	Cromossomopatia

Tabela A - Recém-nascidos com doença rara por ano (n=139)													
Recém-nascidos com doenças raras por ano	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	Total de Doentes	Natureza Genética	Hereditariedade
Linfangioma quístico		1						1			2	Sem etiologia genética conhecida	Desconhecida
Linfangioma					1						1	Sem etiologia genética conhecida	Desconhecida
Malformação adenomatóide quística do pulmão						1					1	Sem etiologia genética conhecida	Desconhecida
Malformação anorrectal		1									1	Com etiologia genética conhecida	Desconhecida
Malformação congênita das artérias coronárias									1		1	Com etiologia genética conhecida	Desconhecida
Malformação renal ou do trato urinário, não síndrômica	2	1		1	1				1		6	Sem etiologia genética conhecida	Desconhecida
Megaureter primário congênito, forma com obstrução		1									1	Ainda não determinada	Desconhecida
Megaureter primário congênito, forma com refluxo	5	1	3	3	4	1					17	Ainda não determinada	Desconhecida
Megaureter primário congênito, forma sem refluxo e sem obstrução	1										1	Ainda não determinada	Desconhecida
Microtia					1						1	Com etiologia genética conhecida	AD/ AR
Miopatia nemalínica					1						1	Com etiologia genética conhecida	AR
Miopatia nemalínica congênita grave						1					1	Com etiologia genética conhecida	AR
Miopatia visceral familiar							1				1	Com etiologia genética conhecida	AD
Neuroblastoma					1						1	Sem etiologia genética conhecida	Desconhecida
Neurofibromatose tipo 1			2								2	Com etiologia genética conhecida	AD
Neuropatia motora axonal, aguda (AMAN)		1									1	Com etiologia genética conhecida	Multigénica/Multifactorial
Nevo raro		1									1	Sem etiologia genética conhecida	Desconhecida
Onfalocelo		1									1	Sem etiologia genética conhecida	Desconhecida
Pineoblastoma		1									1	Sem etiologia genética conhecida	Desconhecida
Púrpura de Henoch-Schoenlein		1									1	Sem etiologia genética conhecida	Desconhecida
Quisto dermóide facial	1				1		1				3	Sem etiologia genética conhecida	Desconhecida
Quisto do ovário, neo-natal	1				1						2	Retirada da ORPHANET	Desconhecida
Quisto do útero				1	1	1					3	Com etiologia genética conhecida	Desconhecida
Sindactília				1							1	Com etiologia genética conhecida	Desconhecida
Síndrome associado a cardiopatia, congénito								1			1	Aguarda caracterização da ORPHANET	Desconhecida
Síndrome de Bartter		1									1	Com etiologia genética conhecida	AR
Síndrome de Beckwith-Wiedemann						1					1	Com etiologia genética conhecida	Multigénica/Multifactorial
Síndrome de Ehlers-Danlos			1	1							2	Com etiologia genética conhecida	AD/AR/Ligada ao X Recessiva
Síndrome de Klippel- Trenaunay		1									1	Com etiologia genética conhecida	Multigénica/Multifactorial
Síndrome de Rett			1								1	Com etiologia genética conhecida	Ligada ao X Recessiva
Síndrome de X-frágil				1	1						2	Com etiologia genética conhecida	Expansão de tripletos (Ligado ao X dominante)
Síndrome orofaciocigital tipo 7					1						1	Com etiologia genética conhecida	AR
Síndrome polimalformativo			1	1	2	2					6	Com etiologia genética conhecida	Desconhecida
Síndrome Turner		1						2		2	5	Com etiologia genética conhecida	Cromossomopatia
Surdez sensorineural não-sindrômica AR, tipo DFNB			1					1			2	Com etiologia genética conhecida	Cromossomopatia
Surdez síndrômica							1				1	Com etiologia genética conhecida	Desconhecida
Surdez, genética, não síndrômica		1		2							3	Com etiologia genética conhecida	AD/AR/Ligada ao X Recessiva
Tetralogia de Fallot					1						1	Com etiologia genética conhecida	Multigénica/Multifactorial
Trissomia 13								1			1	Com etiologia genética conhecida	Cromossomopatia
Trissomia 21						1	1			1	3	Com etiologia genética conhecida	Cromossomopatia
Trissomia X					2						2	Com etiologia genética conhecida	Cromossomopatia

Tabela B - Análise de idades dos doentes com doença rara (n=467)								
Sexo	Data Nasc	Data do início dos sintomas/TP+	Idade no início dos sintomas/TP+	Data da 1ª Consulta	Idade na 1ª Consulta	Data do diagnóstico	Idade no diagnóstico	Diagnóstico
Feminino	2010	2010. feto	Feto		Feto	2004. Feto	2004. Feto	Acondroplasia
Feminino	1993	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Amelogénese Imperfeita
Masculino	1994	1999	5	2008	14	2009	15	Anemia de Fanconi
Masculino	2001	2007	6	2010	8	2010	8	Anemia de Fanconi
Masculino	2000	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Angioma e malformação vascular
Masculino	1998	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Angioma e malformação vascular
Feminino	2003	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Angioma e malformação vascular
Feminino	1999	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Angioma e malformação vascular
Feminino	1997	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Angioma e malformação vascular
Feminino	2000	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Angioma e malformação vascular
Masculino	2000	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Anomalia da segunda fenda branquial
Masculino	1991	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Arco aórtico duplo
Feminino	1988	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Artrogrípse múltipla congénita
Masculino	1993	HDE	HDE		HDE	2010	HDE	Artrogrípse múltipla congénita
Feminino	1975	1976	1	2008	33	2008	33	Associação de acondroplasia e glomeroesclerose
Feminino	1983	1984	1	2010	27	2010	27	Associação de acondroplasia e glomeroesclerose
Feminino	1962	1963	1	2003	41	2003	41	Associação de acondroplasia e glomeroesclerose
Feminino	1999	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Astrágalo vertical, isolado, congénito
Masculino	2001	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Ataxia espinocerebelosa com neuropatia axonal tipo 1
Feminino	1963	1976	13	2009	46	2010	47	Ataxia espinocerebelosa lentamente progressiva, AR, de apresentação na infância
Masculino	1979	2004	25	2008	29	2008	29	Ataxia rara
Feminino	1958	1973	15	2007	49	2007	49	Ataxia rara
Masculino	1964	1979	15	2006	42	2006	42	Ataxia rara
Feminino	1957	1972	15	2002	45	2002	45	Ataxia rara
Feminino	1994	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Atraso mental – epilepsia
Masculino	2004	2008	4	2010	6	2010	6	Atraso mental – epilepsia
Masculino	2001	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Atraso mental ligado ao X - hipotonia - dismorfia facial - comportamento agressivo
Masculino	2005	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Atresia do intestino delgado
Feminino	2004	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Baixa estatura - microcefalia – cardiopatia ou Síndrome de D Ercole
Feminino	2004	2004	0	2010	6	2010	6	Baixa estatura - microcefalia – cardiopatia ou Síndrome de D Ercole
Feminino	1998	2004	6	2009	11	2009	11	Baixa estatura idiopática
Feminino	1996	2001	5	2007	11	2008	12	Baixa estatura idiopática
Masculino	2009	2009	0	2009	0	2009	0	Canal aurículoventricular completo - hipoplasia ventricular
Feminino	1969	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	CIA, tipo ostium primum
Feminino	1993	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Cistinose
Feminino	2005	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Colestase intra-hepática da gravidez
Feminino	1993	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Coloboma da pálpebra
Masculino	1961	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Coroideremia
Masculino	2002	2004	2	2004	2	2006	4	Craniosinostose
Masculino	2003	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Defeito do septo auricular, tipo ostium secundum
Masculino	2010	2010	0	2010	0	2010	0	Deficiência de complexo 5 da cadeia respiratória mitocondrial
Feminino	2005	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Deficiência de L-aminoácidos aromáticos descarboxilase
Masculino	2001	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Deficiência de L-aminoácidos aromáticos descarboxilase
Feminino	2000	2000	0	2002	2	2002	2	Deficiência de L-aminoácidos aromáticos descarboxilase
Feminino	2004	2004. Feto	Feto		Feto	2004. Feto	2004. Feto	Delecção 11p
Feminino	1985	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Delecção 5p
Masculino	2004	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Delecção 9p
Masculino	1990	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Diabetes mellitus insulino-dependente, raros

Tabela B - Análise de idades dos doentes com doença rara (n=467)

Sexo	Data Nasc	Data do início dos sintomas/TP+	Idade no início dos sintomas/TP+	Data da 1ª Consulta	Idade na 1ª Consulta	Data do diagnóstico	Idade no diagnóstico	Diagnóstico
Feminino	1993	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Diabetes mellitus não insulino-dependente, raros
Feminino	2004	2005	1	2006	2	2006	2	Displasia brocopulmonar
Feminino	2006	2006	0	2006	0	2006	0	Displasia brocopulmonar
Masculino	2007	2008	1	2008	1	2008	1	Displasia brocopulmonar
Feminino	1995	1995	0	2010	15	2010	15	Displasia óssea epimetáfisária
Feminino	1998	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Displasia renal, multiquística, unilateral
Masculino	1976	2006	30	2007	31	2009	33	Distrofia muscular das cinturas autossómica recessiva tipo 2B
Masculino	2000	2006	6	2007	7	2007	7	Distrofia muscular, tipo Duchenne
Masculino	2004	2010	6	2009	5	2005	2005	Distrofia muscular, tipo Duchenne
Masculino	1999	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Distrofia muscular, tipo Duchenne
Masculino	2006	2006	0	2006	0	2006	0	Doença complexa hereditária do metabolismo
Feminino	2001	2001. HDE	0	2001	HDE	2001	0	Doença complexa hereditária do metabolismo
Masculino	1985	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Doença das células dos cornos anteriores ou doença do neurónio motor
Feminino	2006	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Doença de Charcot-Marie-Tooth
Masculino	1995	2010	15	2010	15	2010	15	Doença de Charcot-Marie-Tooth
Feminino	1982	1996	14	2010	28	2010	28	Doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 2
Feminino	1981	Sem informação	sem informação	2008	27	2008	27	Doença de Charcot-Marie-Tooth, Tipo 1
Feminino	1981	1993	12	2010	29	2010	29	Doença de Charcot- Marie-Tooth tipo 1A
Masculino	1957	1995	38	2010	53	2010	53	Doença de Charcot- Marie-Tooth tipo 1A
Feminino	1986	2009	23	2010	24	2010	24	Doença de Charcot- Marie-Tooth tipo 1A
Masculino	2001	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Doença de Hirschsprung
Masculino	1996	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Doença de Hirschsprung
Masculino	1987	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Doença de Legg-Calve-Perthes
Masculino	1987	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Doença de Legg-Calve-Perthes
Feminino	1929	1977	48	2001	72	2001	72	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, sem tipo clínico em 2010
Feminino	1938	1981	43	2008	70	2008	70	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, sem tipo clínico em 2010
Feminino	1960	1997	37	2005	45	2005	45	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, sem tipo clínico em 2010
Feminino	1956	1988	32	2008	52	2008	52	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, sem tipo clínico em 2010
Feminino	1942	1994	52	2008	66	2008	66	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, sem tipo clínico em 2010
Feminino	1960	Sem informação	Sem informação	2006	46	2006	46	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, sem tipo clínico em 2010
Feminino	1954	Sem informação	Sem informação	2005	51	2005	51	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, sem tipo clínico em 2010
Feminino	1938	1986	48	2003	65	2003	65	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, sem tipo clínico em 2010
Feminino	1975	2008	33	2010	35	2010	35	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, sem tipo clínico em 2010
Feminino	1978	2006	28	2010	32	2010	32	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, sem tipo clínico em 2010
Feminino	1980	2005	25	2010	30	2010	30	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, sem tipo clínico em 2010
Masculino	1976	2006	30	2009	33	2009	33	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, sem tipo clínico em 2010
Masculino	1921	1969	48	2001	80	2001	80	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, sem tipo clínico em 2010
Feminino	1946	1973	27	2003	57	2003	57	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, Tipo Clínico 2
Masculino	1946	1984	38	2003	57	2003	57	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, Tipo Clínico 2
Feminino	1960	1988	28	2006	46	2006	46	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, Tipo Clínico 2
Masculino	1956	1989	33	2010	54	2010	54	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, Tipo Clínico 2
Feminino	1941	1987	46	2008	67	2008	67	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, Tipo Clínico 2
Feminino	1937	1972	35	2008	71	2008	71	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, Tipo Clínico 2
Feminino	1938	1986	48	2001	63	2001	63	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, Tipo Clínico 2
Masculino	1947	1982	35	2004	57	2004	57	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, Tipo Clínico 3
Masculino	1945	1995	50	2007	62	2007	62	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, sem tipo clínico em 2010
Feminino	1987	2007	20	2007	20	2007	20	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, sem tipo clínico em 2010
Masculino	1947	1997	50	2006	59	2006	59	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, sem tipo clínico em 2010
Feminino	1978	Sem informação	Sem informação	2008	30	2008	30	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, sem tipo clínico em 2010
Feminino	1950	1998	48	2003	53	2003	53	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, sem tipo clínico em 2010

Tabela B - Análise de idades dos doentes com doença rara (n=467)								
Sexo	Data Nasc	Data do início dos sintomas/TP+	Idade no início dos sintomas/TP+	Data da 1ª Consulta	Idade na 1ª Consulta	Data do diagnóstico	Idade no diagnóstico	Diagnóstico
Feminino	1939	1994	55	2002	63	2002	63	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, sem tipo clínico em 2010
Feminino	1935	1981	46	2002	67	2002	67	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, sem tipo clínico em 2010
Feminino	1932	1974	42	2002	70	2002	70	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, sem tipo clínico em 2010
Feminino	1949	1977	28	2002	53	2003	54	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, sem tipo clínico em 2010
Masculino	1946	1988	42	2004	58	2004	58	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, sem tipo clínico em 2010
Masculino	1971	2004	33	2006	35	2006	35	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, sem tipo clínico em 2010
Feminino	1978	Sem informação	Sem informação	2006	28	2006	28	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, sem tipo clínico em 2010
Masculino	1953	1988	35	2006	53	2006	53	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, sem tipo clínico em 2010
Masculino	1950	1991	41	2005	55	2006	56	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, sem tipo clínico em 2010
Masculino	1930	2001	71	2006	76	2006	76	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, sem tipo clínico em 2010
Feminino	1953	2005	52	2007	54	2007	54	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, sem tipo clínico em 2010
Masculino	1957	2002	45	2007	50	2007	50	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, sem tipo clínico em 2010
Feminino	1980	2009	29	2010	30	2010	30	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, sem tipo clínico em 2010
Feminino	1972	2007	35	2008	36	2008	36	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, sem tipo clínico em 2010
Masculino	1964	Sem informação	Sem informação	2009	45	2009	45	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, sem tipo clínico em 2010
Masculino	1968	2009	41	2009	41	2009	41	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, sem tipo clínico em 2010
Feminino	1956	1989	33	2003	47	2003	47	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, sem tipo clínico em 2010
Masculino	1959	1997	38	2010	51	2010	51	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, sem tipo clínico em 2010
Feminino	1919	1980	61	2001	82	2001	82	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, sem tipo clínico em 2010
Feminino	1975	2006	31	2006	31	2006	31	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, sem tipo clínico em 2010
Feminino	1994	2010	16	2010	16	2010	16	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, sem tipo clínico em 2010
Feminino	1948	1988	40	2003	55	2005	57	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, sem tipo clínico em 2010
Masculino	1954	1982	28	2001	47	2002	48	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, sem tipo clínico em 2010
Masculino	1956	1980	24	2001	45	2002	46	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, sem tipo clínico em 2010
Masculino	1968	1996	28	2008	40	2008	40	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, sem tipo clínico em 2010
Masculino	1979	Sem informação	Sem informação	2006	27	2006	27	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, sem tipo clínico em 2010
Masculino	1976	2006	30	2008	32	2009	33	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, sem tipo clínico em 2010
Feminino	1967	1985	18	2001	34	2001	34	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, Tipo Clínico 1
Feminino	1965	1995	30	2007	42	2007	42	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, Tipo Clínico 1
Masculino	1972	2000	28	2003	31	2003	31	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, Tipo Clínico 2
Feminino	1971	1998	27	2002	31	2002	31	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, Tipo Clínico 2
Feminino	1963	1988	25	2004	41	2004	41	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, Tipo Clínico 2
Masculino	1949	1989	40	2002	53	2002	53	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, Tipo Clínico 2
Masculino	1934	1982	48	2002	68	2002	68	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, Tipo Clínico 2
Masculino	1946	1982	36	2001	55	2001	55	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, Tipo Clínico 2
Feminino	1971	1991	20	2003	32	2003	32	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, Tipo Clínico 2
Feminino	1968	1998	30	2008	40	2008	40	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, Tipo Clínico 4
Masculino	1979	2008	29	2008	29	2008	29	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TP+
Feminino	1982	2008	26	2008	26	2008	26	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TP+
Feminino	1984	2009	25	2009	25	2009	25	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TP+
Feminino	1978	2008	30	2008	30	2008	30	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TP+
Feminino	1975	2008	33	2008	33	2008	33	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TP+
Masculino	1971	2008	37	2008	37	2008	37	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TP+
Feminino	1975	2001	26	2001	26	2004	29	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TP+
Masculino	1980	2009	29	2009	29	2009	29	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TP+
Masculino	1984	2009	25	2009	25	2010	26	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TP+
Feminino	1987	2010	23	2010	23	2010	23	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TP+
Feminino	1978	2004	26	2004	26	2005	27	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TP+
Feminino	1978	2001	23	2001	23	2003	25	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TP+
Feminino	1966	2002	36	2002	36	2004	38	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TP+

Tabela B - Análise de idades dos doentes com doença rara (n=467)								
Sexo	Data Nasc	Data do início dos sintomas/TP+	Idade no início dos sintomas/TP+	Data da 1ª Consulta	Idade na 1ª Consulta	Data do diagnóstico	Idade no diagnóstico	Diagnóstico
Masculino	1977	2001	24	2001	24	2001	24	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TP+
Masculino	1969	2001	32	2001	32	2001	32	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TP+
Masculino	1974	2002	28	2002	28	2002	28	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TP+
Masculino	1969	2003	34	2003	34	2003	34	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TP+
Feminino	1980	2004	24	2004	24	2004	24	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TP+
Feminino	1960	2006	46	2006	46	2006	46	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TP+
Feminino	1950	2004	54	2004	54	2006	56	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TP+
Masculino	1982	2010	28	2010	28	2010	28	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TP+
Feminino	1980	2010	30	2010	30	2010	30	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TP+
Feminino	1969	2003	34	2003	34	2003	34	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TP+
Masculino	1975	2002	27	2002	27	2004	29	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TP+
Feminino	1950	2005	55	2006	56	2008	58	Doença de Parkinson, forma genética
Masculino	1969	2001	32	2008	39	2008	39	Doença de Pompe
Masculino	1971	2004	33	2008	37	2008	37	Doença de Pompe
Masculino	1979	2008	29	2008	29	2008	29	Doença de Pompe
Masculino	1986	2000	14	2007	21	2007	21	Doença de Stargardt
Feminino	2000	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Doença de von Willebrand
Masculino	1953	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Doença granulomatosa crónica
Masculino	1963	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Doença neuromuscular
Feminino	1992	1998	6	2008	16	2008	16	Doença von Willebrand variante 2A
Masculino	2001	2001	0		HDE	HDE	HDE	Embriofetopatia por cocaína
Feminino	2009	2009. Feto do HDE	Feto do HDE		Feto do HDE	2004. Feto do HDE	2004. Feto do HDE	Encefalocelo
Feminino	2000	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Epilepsia neonatal benigna idiopática
Masculino	1996	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Epispádia
Feminino	2004	2004	0	2008	4	2008	4	Eritrodermia ictiosiforme congénita, não-bolhosa
Feminino	1983	2005	22	2006	23	2006	23	Esclerose tuberosa
Feminino	1988	2000	12	2001	13	2005	17	Esclerose tuberosa
Masculino	2001	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Esclerose tuberosa
Feminino	1982	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Escoliose juvenil idiopática
Feminino	1992	2002	10	2008	16	2008	16	Esferocitose hereditária
Feminino	1990	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Esferocitose hereditária
Feminino	1959	Sem informação	sem informação	2007	48	2008	49	Esferocitose hereditária
Masculino	1994	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Espinha bífida
Feminino	1993	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Espinha bífida
Feminino	2000	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Espinha bífida
Feminino	2006	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Espinha bífida
Feminino	2007	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Espinha bífida
Feminino	2007	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Espinha bífida
Feminino	1992	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Espinha bífida
Feminino	1998	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Estenose congénita da artéria renal
Feminino	1999	1999	0	2007	8	2007	8	Estenose pulmonar supra-valvular
Masculino	2009	2009. Feto do HDE	Feto do HDE		Feto do HDE	2004. Feto do HDE	2004. Feto do HDE	Fibroelastose endomiocárdica
Masculino	2001	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Fibrose quística
Feminino	1994	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Fibrose quística
Feminino	1994	1994	0	2009	15	2009	15	Fibrose quística
Feminino	2004	2005	1	2009	5	2009	5	Fibrose quística
Masculino	1998	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Fistula anal
Masculino	2000	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Fistula anal
Masculino	2001	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Fistula anal
Feminino	2007	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Gastrosquisis
Feminino	2005	2005. Feto do HDE	Feto do HDE		Feto do HDE	2004. Feto do HDE	2004. Feto do HDE	Gastrosquisis
Feminino	2000	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Hemangioma gigante infantil
Feminino	1986	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Hemangioma gigante infantil
Feminino	2001	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Hemangioma gigante infantil
Feminino	2001	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Hemangioma gigante infantil
Feminino	2002	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Hemangioma gigante infantil
Feminino	1998	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Hemangioma gigante infantil
Feminino	2006	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Hemangioma não evolutivo, congénito
Feminino	1992	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Hemangioma não evolutivo, congénito
Feminino	1985	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Hemangioma não evolutivo, congénito
Masculino	1995	1999	4	2008	13	2008	13	Hemofilia A
Masculino	2005	2006	1	2006	1	2006	1	Hemofilia A grave
Masculino	2007	2008	1	2009	2	2009	2	Hemofilia A grave
Masculino	1996	2001	5	2002	6	2002	6	Hemofilia B

Tabela B - Análise de idades dos doentes com doença rara (n=467)								
Sexo	Data Nasc	Data do início dos sintomas/TP+	Idade no início dos sintomas/TP+	Data da 1ª Consulta	Idade na 1ª Consulta	Data do diagnóstico	Idade no diagnóstico	Diagnóstico
Feminino	1981	2008	27	2010	29	2010	29	Hemoglobinúria paroxística noturna
Masculino	1991	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Heterotaxia
Masculino	2004	2004. Feto do HDE	Feto do HDE		Feto do HDE	2004. Feto do HDE	2004. Feto do HDE	Hidrocefalia autossômica recessiva
Masculino	2005	2005. Feto do HDE	Feto do HDE		Feto do HDE	2004. Feto do HDE	2004. Feto do HDE	Hidrocefalia autossômica recessiva
Masculino	2008	HDE	HDE	2008	0	2008	0	Hidronefrose congénita
Masculino	2000	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Hidronefrose congénita
Feminino	1995	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Hidronefrose congénita
Feminino	2002	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Hidronefrose congénita
Masculino	1996	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Hidronefrose congénita
Masculino	1997	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Hidronefrose congénita
Masculino	2005	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Hidronefrose congénita
Feminino	2005	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Hidronefrose congénita
Masculino	2003	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Hidronefrose congénita (DPN)
Feminino	2004	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Hidronefrose congénita (DPN)
Masculino	2004	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Hidronefrose congénita (DPN)
Masculino	2005	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Hidronefrose congénita (DPN)
Feminino	2005	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Hidronefrose congénita (DPN)
Masculino	1991	Sem informação	sem informação	2004	13	2004	13	Hiperplasia suprarrenal congénita por deficiência de 21-hidroxilase, forma clássica
Masculino	1992	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Hipogonadismo hipogonadotrófico isolado
Masculino	2002	2005	3	2010	8	2010	8	Hipoplasia renal, bilateral
Feminino	1976	1989	13	2010	34	2010	34	Hipoplasia renal, bilateral
Masculino	2000	2000	0	2004	4	2004	4	Hipospadias, forma grave
Masculino	2002	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Hipospadias, forma grave
Masculino	2004	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Hipospadias, forma grave
Masculino	2002	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Hipospadias, forma grave
Masculino	1994	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Hipospadias, forma grave
Masculino	1997	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Hipospadias, forma grave
Masculino	1998	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Hipospadias, forma grave
Masculino	2000	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Hipospadias, forma grave
Masculino	1997	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Hipospadias, forma grave
Masculino	1994	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Hipospadias, forma grave
Masculino	1987	1987	0	2010	23	2010	23	Inversão paracêntrica no braço longo do cromossoma 4 e um marcador pontiforme
Masculino	2005	2006	1	2007	2	2007	2	Isocromossoma Yp
Masculino	1988	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Leucemia mieloide crónica
Masculino	1975	2000	25	2007	32	2007	32	Leucodistrofia metacromática
Masculino	1976	2005	29	2007	31	2007	31	Leucodistrofia metacromática
Feminino	1962	1992	30	2007	45	2007	45	Leucodistrofia metacromática
Masculino	1969	2001	32	2007	38	2007	38	Leucodistrofia metacromática
Masculino	2008	2010	2	2010	2	2010	2	Linfangioma Quístico
Feminino	2002	2002	0	2008	6	2008	6	Linfangioma Quístico
Feminino	2000	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Linfangioma
Masculino	2005	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Linfangioma
Masculino	1989	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Linfangioma cervicofacial
Feminino	2006	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Malformação adenomatóide quística do pulmão
Masculino	2002	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Malformação Anorrectal Isolada
Masculino	1991	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Malformação cerebral com epilepsia
Masculino	2009	2009	0	2009	0	2010	1	Malformação congénita das artérias coronárias
Masculino	2000	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Malformação do sistema nervoso central, não-sindrómica
Feminino	1978	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Malformação renal ou do trato urinário, não-sindrómica
Masculino	2009	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Malformação renal ou do trato urinário, não-sindrómica
Feminino	1998	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Malformação renal ou do trato urinário, não-sindrómica
Masculino	2000	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Malformação renal ou do trato urinário, não-sindrómica
Masculino	2002	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Malformação renal ou do trato urinário, não-sindrómica
Masculino	1990	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Malformação renal ou do trato urinário, não-sindrómica
Feminino	1993	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Malformação renal ou do trato urinário, não-sindrómica
Feminino	2004	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Malformação renal ou do trato urinário, não-sindrómica
Masculino	2005	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Malformação renal ou do trato urinário, não-sindrómica
Masculino	1996	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Malformação renal ou do trato urinário, não-sindrómica
Masculino	2001	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Malformação renal ou do trato urinário, não-sindrómica (DPN)
Masculino	2001	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Malformação renal ou do trato urinário, não-sindrómica (DPN)
Masculino	2002	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Megaureter primário congénito, forma com obstrução
Masculino	1993	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Megaureter primário congénito, forma com obstrução
Feminino	2004	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Megaureter primário congénito, forma com refluxo
Feminino	2005	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Megaureter primário congénito, forma com refluxo
Feminino	2005	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Megaureter primário congénito, forma com refluxo
Masculino	2005	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Megaureter primário congénito, forma com refluxo
Masculino	2001	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Megaureter primário congénito, forma com refluxo
Feminino	1997	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Megaureter primário congénito, forma com refluxo
Masculino	2001	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Megaureter primário congénito, forma com refluxo
Feminino	1998	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Megaureter primário congénito, forma com refluxo

Tabela B - Análise de idades dos doentes com doença rara (n=467)								
Sexo	Data Nasc	Data do início dos sintomas/TP+	Idade no início dos sintomas/TP+	Data da 1ª Consulta	Idade na 1ª Consulta	Data do diagnóstico	Idade no diagnóstico	Diagnóstico
Feminino	1994	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Megaureter primário congénito, forma com refluxo
Masculino	2001	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Megaureter primário congénito, forma com refluxo
Feminino	2001	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Megaureter primário congénito, forma com refluxo
Masculino	1993	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Megaureter primário congénito, forma com refluxo
Feminino	2002	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Megaureter primário congénito, forma com refluxo
Feminino	2000	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Megaureter primário congénito, forma com refluxo
Masculino	2004	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Megaureter primário congénito, forma com refluxo
Masculino	2003	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Megaureter primário congénito, forma com refluxo
Feminino	1993	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Megaureter primário congénito, forma com refluxo
Masculino	1999	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Megaureter primário congénito, forma com refluxo
Feminino	2006	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Megaureter primário congénito, forma com refluxo
Feminino	1992	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Megaureter primário congénito, forma com refluxo
Masculino	2003	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Megaureter primário congénito, forma com refluxo
Masculino	2003	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Megaureter primário congénito, forma com refluxo
Feminino	2004	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Megaureter primário congénito, forma com refluxo
Feminino	2000	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Megaureter primário congénito, forma com refluxo
Feminino	2001	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Megaureter primário congénito, forma com refluxo
Masculino	2005	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Megaureter primário congénito, forma com refluxo
Feminino	1998	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Megaureter primário congénito, forma com refluxo
Masculino	1999	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Megaureter primário congénito, forma com refluxo
Feminino	1999	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Megaureter primário congénito, forma com refluxo
Masculino	2007	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Megaureter primário congénito, forma com refluxo
Masculino	1998	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Megaureter primário congénito, forma com refluxo
Masculino	2002	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Megaureter primário congénito, forma sem refluxo e sem obstrução
Feminino	1968	Sem informação	sem informação	2008	40	2008	40	Meningioma
Masculino	1998	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Microcefalia - convulsões - atraso do desenvolvimento
Feminino	1996	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Microcefalia - convulsões - atraso do desenvolvimento
Feminino	1997	1997	0	2010	13	2010	13	Microcefalia - convulsões - atraso do desenvolvimento
Feminino	2000	2000	0	2001	1	2001	1	Microtia
Masculino	2005	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Microtia
Feminino	1968	Sem informação	sem informação	2009	41	2010	42	Miopatia multicore com oftalmoplegia externa, congénita
Feminino	1973	Sem informação	sem informação	2009	36	2010	37	Miopatia multicore com oftalmoplegia externa, congénita
Masculino	2005	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Miopatia nemalínica
Masculino	2006	2006	0	2006	0	2006	0	Miopatia nemalínica congénita grave
Masculino	1998	1998	0	2008	10	2008	10	Miopatia nemalínica congénita grave
Masculino	2008	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Miopatia visceral familiar
Masculino	2008	2008. Feto	Feto		Feto	2008. Feto	2008. Feto	Monossomia parcial do braço curto do cromossoma 4 e trissomia parcial do braço curto do cromossoma 12
Feminino	2002	2002. Feto	Feto		Feto	2002. Feto	2002. Feto	Monossomia parcial do braço longo do cromossoma 10 e trissomia parcial do braço longo do cromossoma 5
Feminino	2007	2007. Feto	Feto		Feto	2007. Feto	2007. Feto	Monossomia parcial do braço longo do cromossoma 10 e trissomia parcial do braço longo do cromossoma 5
Masculino	1994	1994	0	2001	7	2001	7	Monossomia parcial do braço longo do cromossoma 6 e trissomia parcial do braço longo do cromossoma 1
Feminino	2000	2000	0	2007	7	2007	7	Monossomia terminal do braço longo do cromossoma 2 e trissomia terminal do braço longo do cromossoma 22
Feminino	1992	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Nefroblastoma
Masculino	2005	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Neuroblastoma
Masculino	2000	2004	4	2009	9	2009	9	Neurofibromatose tipo 1
Masculino	2003	2004	1	2009	6	2009	6	Neurofibromatose tipo 1
Feminino	2003	2006	3	2007	4	2008	5	Neurofibromatose tipo 1
Masculino	1997	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Neurofibromatose tipo 1
Masculino	2000	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Neurofibromatose tipo 1
Masculino	2002	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Neuropatia motora axonal, aguda (AMAN)
Feminino	1995	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Nevo gigante piloso pigmentado
Masculino	2002	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Nevo raro
Feminino	2002	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Onfalocelo
Feminino	2000	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Onfalocelo
Feminino	1994	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Osteoblastoma
Feminino	1989	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Osteodistrofia hereditária de Albright
Masculino	1992	1992	0	2010	18	2010	18	Osteogénese imperfeita, tipo 1
Masculino	1995	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Paralisia facial idiopática
Masculino	2000	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Paralisia facial idiopática
Masculino	1988	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Paraparesia espástica familiar, forma pura
Feminino	2002	2002	0	2003	1	2003	1	Pineoblastoma
Masculino	1958	2010	52	2010	52	2010	52	Polineuropatia amiloidótica familiar
Masculino	1924	2009	85	2010	86	2010	86	Polineuropatia amiloidótica familiar
Masculino	1934	2004	70	2009	75	2009	75	Polipose adenomatosa familiar
Masculino	1940	Sem informação	Sem informação	2009	69	2009	69	Polipose adenomatosa familiar
Feminino	1972	2006	34	2007	35	2008	36	Pseudoxantoma elástico

Tabela B - Análise de idades dos doentes com doença rara (n=467)								
Sexo	Data Nasc	Data do início dos sintomas/TP+	Idade no início dos sintomas/TP+	Data da 1ª Consulta	Idade na 1ª Consulta	Data do diagnóstico	Idade no diagnóstico	Diagnóstico
Feminino	1996	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Puberdade precoce
Feminino	2002	2006	4	2010	8	2010	8	Púrpura de Henoch-Schoenlein
Feminino	2007	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Quisto dermóide facial
Masculino	2001	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Quisto dermóide facial
Feminino	2005	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Quisto dermóide facial
Feminino	2001	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Quisto do ovário, neo-natal
Feminino	2005	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Quisto do ovário, neo-natal
Masculino	2006	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Quisto do útero
Feminino	2004	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Quisto do útero
Masculino	2005	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Quisto do útero
Feminino	1955	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Rabdomiossarcoma
Feminino	1998	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Rabdomiossarcoma do trato genital
Feminino	1989	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Sequência de regressão caudal
Feminino	1991	1991	0	2008	17	2008	17	Sindactília
Feminino	1999	1999	0	2008	9	2008	9	Sindactília
Masculino	2004	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Sindactília
Feminino	2008	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Síndrome associado a cardiopatia, congénito
Masculino	2002	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Síndrome de Barter
Masculino	2006	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Síndrome de Beckwith-Wiedemann
Feminino	2003	2006	3	2008	5	2008	5	Síndrome de Ehlers-Danlos
Masculino	2004	2007	3	2010	6	2010	6	Síndrome de Ehlers-Danlos
Masculino	1994	1998	4	2009	15	2009	15	Síndrome de Ehlers-Danlos
Feminino	1985	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Síndrome de Guillain-Barré
Masculino	1999	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Síndrome de Hurler
Masculino	2002	2002	0	2008	6	2008	6	Síndrome de Klippel Trenaunay Weber
Masculino	1984	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Síndrome de Marfan
Feminino	1988	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser
Feminino	1941	2002	61	2008	61	2008	67	Síndrome de Plummer-Vinson
Feminino	1999	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Síndrome de Proteus
Masculino	1998	1999	1	2009	11	2009	11	Síndrome de Rett
Masculino	1998	1999	1	2009	11	2009	11	Síndrome de Rett
Feminino	2003	2003	0	2008	5	2008	5	Síndrome de Rett
Masculino	1983	1985	2	2009	26	2010	27	Síndrome de Seckel
Masculino	1983	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Síndrome de Smith-Magenis
Feminino	2010	2010	0	2010	0	2010	0	Síndrome de Turner
Feminino	2002	2002. Feto	Feto		Feto	2002. Feto	2002. Feto	Síndrome de Turner
Feminino	2008	2008. Feto	Feto		Feto	2008. Feto	2008. Feto	Síndrome de Turner
Feminino	2008	2008. Feto	Feto		Feto	2008. Feto	2008. Feto	Síndrome de Turner
Feminino	2010	2010. Feto	Feto		Feto	2010. Feto	2010. Feto	Síndrome de Turner
Feminino	2010	2010. Feto	Feto		Feto	2010. Feto	2010. Feto	Síndrome de Turner
Feminino	2010	2010. Feto	Feto		Feto	2010. Feto	2010. Feto	Síndrome de Turner
Feminino	1986	Sem informação	sem informação	2005	19	2005	19	Síndrome de Van Der Woude
Feminino	1986	2008	22	2008	22	2008	22	Síndrome de X-frágil
Masculino	2005	2007	2	2008	3	2008	3	Síndrome de X-frágil
Feminino	1974	2009	35	2009	35	2009	35	Síndrome de X-frágil
Masculino	1980	1985	5	2008	28	2008	28	Síndrome de X-frágil
Masculino	1999	2001	2	2004	5	2005	6	Síndrome de X-frágil
Feminino	1986	2005	19	2005	19	2005	19	Síndrome de X-frágil
Masculino	2004	2006	2	2006	2	2006	2	Síndrome de X-frágil
Masculino	1993	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Síndrome nefrótica resistente aos esteróides
Feminino	2005	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Síndrome orofaciocdigital tipo 7
Feminino	2004	2004	0	2007	3	2007	3	Síndrome polimalformativa
Feminino	2006	2006	0	2007	1	2007	1	Síndrome polimalformativa
Masculino	2005	2005	0	2007	2	2007	2	Síndrome polimalformativa
Masculino	1994	1994	0	2008	14	2008	14	Síndrome polimalformativa
Masculino	1999	1999	0	2008	9	2008	9	Síndrome polimalformativa
Feminino	1993	1993	0	2008	15	2008	15	Síndrome polimalformativa
Masculino	1994	1994	0	2010	16	2010	16	Síndrome polimalformativa
Masculino	1994	1994	0		HDE	1994	0	Síndrome polimalformativa
Masculino	1999	1999	0		HDE	1999	0	Síndrome polimalformativa
Masculino	1995	1995	0		HDE	1995	0	Síndrome polimalformativa
Masculino	1996	1996	0	2001	5	2001	5	Síndrome polimalformativa
Masculino	1996	1996	0		HDE	1996	0	Síndrome polimalformativa
Masculino	1976	1976	0		HDE	1976	0	Síndrome polimalformativa
Feminino	2003	2003	0	2009	6	2009	6	Síndrome polimalformativa

Tabela B - Análise de idades dos doentes com doença rara (n=467)								
Sexo	Data Nasc	Data do início dos sintomas/TP+	Idade no início dos sintomas/TP+	Data da 1ª Consulta	Idade na 1ª Consulta	Data do diagnóstico	Idade no diagnóstico	Diagnóstico
Masculino	2005	2005	0	2010	5	2010	5	Síndrome polimalformativa
Masculino	1997	1997	0	2010	13	2010	13	Síndrome polimalformativa
Feminino	1999	1999	0	2007	8	2007	8	Surdez sensorineural não-sindrómica AR, tipo DFNB
Feminino	1992	1992	0	2007	15	2007	15	Surdez sensorineural não-sindrómica AR, tipo DFNB
Feminino	1990	1990	0	2007	17	2007	17	Surdez sensorineural não-sindrómica AR, tipo DFNB
Masculino	2003	2003	0	2008	5	2008	5	Surdez sensorineural não-sindrómica AR, tipo DFNB
Feminino	2008	2008	0	2009	1	2009	1	Surdez sensorineural não-sindrómica AR, tipo DFNB
Masculino	1999	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Surdez síndrómica
Feminino	1985	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Surdez síndrómica
Feminino	2002	2007	5	2009	7	2010	8	Surdez, genética, não síndrómica
Masculino	2004	2004	0	2009	5	2010	6	Surdez, genética, não síndrómica
Masculino	1978	1978	0	2005	27	2007	29	Surdez, genética, não síndrómica
Feminino	1984	1984	0	2006	22	2007	23	Surdez, genética, não síndrómica
Feminino	1998	1998	0	2006	8	2008	10	Surdez, genética, não síndrómica
Masculino	1993	1993	0	2002	9	2005	12	Surdez, genética, não síndrómica
Masculino	2004	2004	0	2005	1	2008	4	Surdez, genética, não síndrómica
Feminino	1999	1999	0	2004	5	2007	8	Surdez, genética, não síndrómica
Masculino	1989	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Teratoma
Feminino	1995	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Teratoma
Masculino	2005	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Tetralogia de Fallot
Masculino	1994	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Torçicólo paroxístico benigno da infância
Triploidia	2001	2001. Feto	Feto		Feto	2001. Feto	2001. Feto	Triploidia
Triploidia	2008	2008. Feto	Feto		Feto	2008. Feto	2008. Feto	Triploidia
Feminino	2008	2008	0	2008	0	2008	0	Trissomia 13
Feminino	2003	2003. Feto	Feto		Feto	2003. Feto	2003. Feto	Trissomia 13
Feminino	2003	2003. Feto	Feto		Feto	2003. Feto	2003. Feto	Trissomia 13
Masculino	2008	2008. Feto	Feto		Feto	2008. Feto	2008. Feto	Trissomia 13
Masculino	2005	2005. Feto	Feto		Feto	2005. Feto	2005. Feto	Trissomia 18
Feminino	2008	2008. Feto	Feto		Feto	2008. Feto	2008. Feto	Trissomia 18
Feminino	2010	2010. Feto	Feto		Feto	2010. Feto	2010. Feto	Trissomia 18
Masculino	2010	2010. Feto	Feto		Feto	2010. Feto	2010. Feto	Trissomia 18
Feminino	2003	2003. Feto	Feto		Feto	2003. Feto	2003. Feto	Trissomia 20 em mosaico
Feminino	2007	2007	0	2008	1	2008	1	Trissomia 21
Feminino	1997	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Trissomia 21
Masculino	1997	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Trissomia 21
Masculino	2006	2006	0	2008	2	2008	2	Trissomia 21
Masculino	2010	2010	0	2010	0	2010	0	Trissomia 21
Feminino	2002	2002. Feto	Feto		Feto	2002. Feto	2002. Feto	Trissomia 21
Feminino	2003	2003. Feto	Feto		Feto	2003. Feto	2003. Feto	Trissomia 21
Feminino	2005	2005. Feto	Feto		Feto	2005. Feto	2005. Feto	Trissomia 21
Feminino	2005	2005. Feto	Feto		Feto	2005. Feto	2005. Feto	Trissomia 21
Feminino	2005	2005. Feto	Feto		Feto	2005. Feto	2005. Feto	Trissomia 21
Masculino	2006	2006. Feto	Feto		Feto	2006. Feto	2006. Feto	Trissomia 21
Masculino	2008	2008. Feto	Feto		Feto	2008. Feto	2008. Feto	Trissomia 21
Feminino	2009	2009. Feto	Feto		Feto	2009. Feto	2009. Feto	Trissomia 21
Feminino	2009	2009. Feto	Feto		Feto	2009. Feto	2009. Feto	Trissomia 21
Feminino	2009	2009. Feto	Feto		Feto	2009. Feto	2009. Feto	Trissomia 21
Feminino	2010	2010. Feto	Feto		Feto	2010. Feto	2010. Feto	Trissomia 21
Masculino	2010	2010. Feto	Feto		Feto	2010. Feto	2010. Feto	Trissomia 21
Feminino	2010	2010. Feto	Feto		Feto	2010. Feto	2010. Feto	Trissomia 21
Masculino	2010	2010. Feto	Feto		Feto	2010. Feto	2010. Feto	Trissomia 21
Feminino	2005	2006	1	2008	3	2008	3	Trissomia X
Feminino	2005	2005. Feto	Feto		Feto	2005. Feto	2005. Feto	Trissomia X
Feminino	1991	HDE	HDE		HDE	HDE	HDE	Tumor gastrointestinal de origem no estroma (GIST)

Tabela C - Análise de idades das doenças raras (n=166)				
Doenças Raras	Idade média do início dos sintomas (literatura)	Idade média no início dos sintomas / TP+	Idade média na 1ª Consulta	Idade média no diagnóstico
Acondroplasia	Neonatal/infância	0	0	0
Amelogênese Imperfeita	Neonatal/infância	HDE	HDE	HDE
Anemia de Fanconi	Infância	5,5	11	11
Angioma e malformação vascular	Desconhecida	HDE	HDE	HDE
Anomalia da segunda fenda branquial	Desconhecida	HDE	HDE	HDE
Arco aórtico duplo	Desconhecida	HDE	HDE	HDE
Artrogripose múltipla congênita	Neonatal/infância	HDE	HDE	HDE
Associação acondroplasia e glomeroesclerose	Neonatal/infância	1	34	34
Astrágalo vertical, isolado, congênito	Neonatal/infância	HDE	HDE	HDE
Ataxia espinocerebelosa com neuropatia axonal tipo 1	Desconhecida	HDE	HDE	HDE
Ataxia espinocerebelosa lenta, progressiva, AR, de apresentação no infância	Infância	13	46	47
Ataxia rara	Desconhecida	17,5	41	41
Atraso mental – epilepsia	Infância	4 + 1 HDE	6 + 1 HDE	6 + 1 HDE
Atraso mental ligado ao X - hipotonia - dismorfia facial - comportamento agressivo	Variável	HDE	HDE	HDE
Atresia do intestino delgado	Neonatal/infância	HDE	HDE	HDE
Baixa estatura - microcefalia – cardiopatia ou Síndrome de D Ercole	Desconhecida	0 + 1 HDE	6 + 1 HDE	6 + 1 HDE
Baixa estatura idiopática	Desconhecida	5,5	11	11,5
Canal aurículoventricular completo - hipoplasia ventricular	Desconhecida	0	0	0
CIA, tipo ostium primum	Desconhecida	HDE	HDE	HDE
Cistinose	Variável	HDE	HDE	HDE
Colestase intra-hepática da gravidez	Idade adulta	HDE	HDE	HDE
Coloboma da pálpebra	Desconhecida	HDE	HDE	HDE
Coroideremia	Adolescência / Adulto jovem	HDE	HDE	HDE
Craniossinostose	Neonatal/infância	2	2	4
Defeito do septo auricular, tipo ostium secundum	Desconhecida	HDE	HDE	HDE
Deficiência de complexo 5 da cadeia respiratória mitocondrial	Neonatal/infância	0	0	0
Deficiência de L-aminoácidos aromáticos descarboxilase	Desconhecida	0 + 2 HDE	2 + 2 HDE	2 + 2 HDE
Delecção 9p	Neonatal/infância	0	0	0
Delecção 11p	Desconhecida	HDE	HDE	HDE
Delecção 5p	Neonatal/infância	HDE	HDE	HDE
Diabetes mellitus insulino-dependente, raros	Desconhecida	HDE	HDE	HDE
Diabetes mellitus não insulino-dependente, raros	Desconhecida	HDE	HDE	HDE
Displasia brocopulmonar	Neonatal/infância	1	1	1
Displasia óssea epimetáfisária	Desconhecida	0	15	15
Displasia renal, multiquistica, unilateral	Desconhecida	HDE	HDE	HDE
Distrofia muscular das cinturas, AR, tipo 2B	Idade adulta	30	31	33
Distrofia muscular, tipo Duchenne	Infância	6 + 2 HDE	6 + 2 HDE	6 + 2 HDE
Doença complexa hereditária do metabolismo	Desconhecida	0	0	0
Doença das células dos cornos anteriores	Desconhecida	HDE	HDE	HDE
Doença de Charcot- Marie-Tooth, tipo 1A	Variável	15 + 1 HDE	15 + 1 HDE	15 + 1 HDE
Doença de Charcot-Marie-Tooth	Variável	S/ Inf.	27	27
Doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 2	Infância	24	35	35
Doença de Charcot-Marie-Tooth, Tipo 1	Variável	14	28	28
Doença de Hirschsprung	Neonatal/infância	HDE	HDE	HDE
Doença de Legg-Calve-Perthes	Infância	HDE	HDE	HDE
Doença de Machado-Joseph	Idade adulta	37 + 28 S/ Inf.	44	44
Doença de Parkinson, forma genética	Idade adulta	55	56	58
Doença de Pompe	Variável	31	35	35
Doença de Stargardt	Infância	14	21	21
Doença de von Willebrand	Desconhecida	HDE	HDE	HDE
Doença granulomatosa crônica	Desconhecida	6	16	16
Doença neuromuscular	Infância	HDE	HDE	HDE
Doença von Willebrand variante 2A	Desconhecida	HDE	HDE	HDE

Tabela C - Análise de idades das doenças raras (n=166)				
Doenças Raras	Idade média do início dos sintomas (literatura)	Idade média no início dos sintomas / TP+	Idade média na 1ª Consulta	Idade média no diagnóstico
Embriofetopatia por cocaína	Neonatal/infância	0	HDE	HDE
Encefalocelo	Desconhecida	0	0	0
Epilepsia neonatal benigna idiopática	Desconhecida	HDE	HDE	HDE
Epispádia	Desconhecida	HDE	HDE	HDE
Eritrodermia ictiosiforme congénita, não-bolhosa	Neonatal/infância	0	4	4
Esclerose tuberosa	Infância	17 + 1 HDE	18 + 1 HDE	20 + 1 HDE
Escoliose juvenil idiopática	Desconhecida	HDE	HDE	HDE
Esferocitose hereditária	Variável	10 + 1 HDE + 1 S/ Inf.	32 + 1 HDE	32,5 + 1 HDE
Espinha bífida	Neonatal/infância	HDE	HDE	HDE
Estenose congénita da artéria renal	Desconhecida	HDE	HDE	HDE
Estenose pulmonar supra-valvular	Desconhecida	0	8	8
Fibroelastose endomiocárdica	Neonatal/infância	0	0	0
Fibrose quística	Neonatal/infância	0,5 + 2 HDE	10 + 2 HDE	10 + 2 HDE
Fístula anal	Desconhecida	HDE	HDE	HDE
Gastrosquisis	Neonatal/infância	0 + 1 HDE	0 + 1 HDE	0 + 1 HDE
Hemangioma gigante infantil	Desconhecida	HDE	HDE	HDE
Hemangioma não evolutivo, congénito	Neonatal/infância	HDE	HDE	HDE
Hemofilia A	Neonatal/infância	4	13	13
Hemofilia A grave	Neonatal/infância	1	1,5	1,5
Hemofilia B	Neonatal/infância	5	6	6
Hemoglobinúria paroxística noturna	Adolescência / Adulto jovem	27	29	29
Heterotaxia	Neonatal/infância	HDE	HDE	HDE
Hidrocefalia AR	Desconhecida	HDE	HDE	HDE
Hidronefrose congénita	Neonatal/infância	HDE	0 + 10 HDE	0 + 10 HDE
Hiperplasia suprarrenal cong. por deficiência de 21-hidroxilase, forma clássica	Desconhecida	S/ Inf.	13	13
Hipogonadismo hipogonadotrófico isolado	Neonatal/infância	HDE	HDE	HDE
Hipoplasia renal bilateral	Desconhecida	8	21	21
Hipospádia, formas graves	Desconhecida	0 + 9 HDE	4 + 9 HDE	4 + 9 HDE
Inversão paracêntrica no braço longo do cromossoma 4 e um marcador pontiforme	Neonatal/infância	0	23	23
Isocromossoma Yp	Desconhecida	1	2	2
Leucemia mieloide crónica	Idade adulta	HDE	HDE	HDE
Leucodistrofia metacromática	Variável	29	36,5	36,5
Linfangioma	Neonatal/infância	HDE	HDE	HDE
Linfangioma cervicofacial	Neonatal/infância	HDE	HDE	HDE
Linfangioma quístico	Neonatal/infância	1	4	4
Malformação adenomatóide quística do pulmão	Desconhecida	HDE	HDE	HDE
Malformação anorrectal isolada	Neonatal/infância	HDE	HDE	HDE
Malformação cerebral com epilepsia	Desconhecida	HDE	HDE	HDE
Malformação congénita das artérias coronárias	Desconhecida	0	0	1
Malformação do sistema nervoso central, não-sindrómica	Desconhecida	HDE	HDE	HDE
Malformação renal ou do trato urinário, não-sindrómica	Desconhecida	HDE	HDE	HDE
Megaureter primário congénito, forma com obstrução	Neonatal/infância	HDE	HDE	HDE
Megaureter primário congénito, forma com refluxo	Neonatal/infância	HDE	HDE	HDE
Megaureter primário congénito, forma sem refluxo e sem obstrução	Neonatal/infância	HDE	HDE	HDE
meningioma	Desconhecida	S/ Inf.	40	40
Microcefalia - convulsões - atraso do desenvolvimento	Infância	0 + 2 HDE	13 + 2 HDE	13 + 2 HDE
Microtia	Neonatal/infância	0 + 1 HDE	1 + 1 HDE	1 + 1 HDE
Miopatia multicore com oftalmoplegia externa, congénita	Desconhecida	2 S/ Inf.	38,5	39,5
Miopatia nemalínica	Variável	HDE	HDE	HDE
Miopatia nemalínica congénita grave	Neonatal/infância	0	5	5
Miopatia visceral familiar	Variável	HDE	HDE	HDE
Monossomia parcial do braço curto do cromossoma 4 e trissomia parcial do braço curto do cromossoma 12	Neonatal/infância	0	0	0
Monossomia parcial do braço longo do cromossoma 10 e trissomia parcial do braço longo do cromossoma 5	Neonatal/infância	0	0	0

Tabela C - Análise de idades das doenças raras (n=166)				
Doenças Raras	Idade média do início dos sintomas (literatura)	Idade média no início dos sintomas / TP+	Idade média na 1ª Consulta	Idade média no diagnóstico
Nefroblastoma	Infância	HDE	HDE	HDE
Neuroblastoma	Infância	HDE	HDE	HDE
Neurofibromatose tipo 1	Variável	3 + 2 HDE	6 + 2 HDE	7 + 2 HDE
Neuropatia motora axonal, aguda (AMAN)	Variável	HDE	HDE	HDE
Nevo gigante piloso pigmentado	Neonatal/infância	HDE	HDE	HDE
Nevo raro	Desconhecida	HDE	HDE	HDE
Onfalocelo	Neonatal/infância	HDE	HDE	HDE
Osteoblastoma	Desconhecida	HDE	HDE	HDE
Osteodistrofia hereditária de Albright	Infância	HDE	HDE	HDE
Osteogênese imperfeita, tipo 1	Infância	0	18	18
Paralisia facial idiopática	Idade adulta	HDE	HDE	HDE
Paraparesia espástica familiar, forma pura	Desconhecida	HDE	HDE	HDE
Pineoblastoma	Desconhecida	0	1	1
Polineuropatia amiloidótica familiar	Idade adulta	85 + 1 S/ Inf.	69	69
Polipose adenomatosa familiar, AD	Idade adulta	70 + 1 S/ Inf.	72	72
Pseudoxantoma elástico	Variável	34	35	36
Puberdade precoce	Desconhecida	HDE	HDE	HDE
Púrpura de Henoch-Schoenlein	Infância	4	8	8
Quisto dermóide facial	Desconhecida	HDE	HDE	HDE
Quisto do ovário, neo-natal	Desconhecida	HDE	HDE	HDE
Quisto do útero	Desconhecida	HDE	HDE	HDE
Rabdomiossarcoma	Infância	HDE	HDE	HDE
Rabdomiossarcoma do trato genital	Desconhecida	HDE	HDE	HDE
Sequência de regressão caudal	Neonatal/infância	HDE	HDE	HDE
Sindactília	Desconhecida	0 + 1 HDE	13 + 1 HDE	13 + 1 HDE
Síndrome associado a cardiopatia, congênito	Desconhecida	HDE	HDE	HDE
Síndrome de Bartter	Variável	HDE	HDE	HDE
Síndrome de Beckwith-Wiedemann	Infância	HDE	HDE	HDE
Síndrome de Ehlers-Danlos	Neonatal/infância	3	9	9
Síndrome de Guillain-Barré	Variável	HDE	HDE	HDE
Síndrome de Hurler	Neonatal/infância	2,5 + 1 HDE	6 + 1 HDE	7 + 1 HDE
Síndrome de Klippel Trenaunay Weber	Neonatal/infância	0	6	6
Síndrome de Marfan	Variável	HDE	HDE	HDE
Síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser	infância	HDE	HDE	HDE
Síndrome de Plummer-Vinson	Idade adulta	61	61	67
Síndrome de Proteus	Infância	HDE	HDE	HDE
Síndrome de Rett	Neonatal/infância	1	9	9
Síndrome de Seckel	Neonatal/infância	2	26	27
Síndrome de Smith-Magenis	Neonatal/infância	HDE	HDE	HDE
Síndrome de Turner	Neonatal/infância	0	0	0
Síndrome de Van Der Woude	Neonatal/infância	S/ Inf.	19	19
Síndrome de X-frágil	Infância	3 + 3 S/ Inf.	16	16
Síndrome nefrótica resistente aos esteróides	Variável	HDE	HDE	HDE
Síndrome orofaciocutânea tipo 7	Desconhecida	HDE	HDE	HDE
Síndrome polimalformativa	Desconhecida	0	8 + 5 HDE	5
Surdez sensorineural não-sindrômica AR, tipo DFNB	Neonatal/infância	0	9	9
Surdez sindrômica	Desconhecida	HDE	HDE	HDE
Surdez, genética, não sindrômica	Desconhecida	0	12	14
Teratoma	Desconhecida	HDE	HDE	HDE
Tetralogia de Fallot	Neonatal/infância	HDE	HDE	HDE
Torcicolo paroxístico benigno da infância	Infância	HDE	HDE	HDE
Triploidia	Neonatal/infância	0	0	0
Trissomia 13	Neonatal/infância	0	0	0
Trissomia 18	Neonatal/infância	0	0	0
Trissomia 20 em mosaico	Desconhecida	0	0	0
Trissomia 21	Neonatal/infância	0 + 2 HDE	1 + 2 HDE	1 + 2 HDE
Trissomia X	Neonatal/infância	0,5	1,5	1,5
Tumor gastrointestinal de origem no estroma (GIST)	Idade adulta	HDE	HDE	HDE

Tabela D - Doenças raras com data de início de sintomas conhecido na literatura e encontrado (n=57)		
Doença Rara	Idade média de sintomas observada	Idade de início de sintomas esperada
Acondroplasia	0	Neonatal/infância
Anemia de Fanconi	5,5	Infância
Associação de acondroplasia e glomeroesclerose	1	Neonatal/infância
Ataxia espinocerebelosa lentamente progressiva	13	Infância
Atraso mental – epilepsia	4	Infância
Craniossinostose	2	Neonatal/infância
Deficiência de complexo 5 da cadeia respiratória mitocondrial	0	Neonatal/infância
Delecção 11p	0	Neonatal/infância
Displasia brocopulmonar	1	Neonatal/infância
Distrofia muscular das cinturas autossômica recessiva tipo 2B	30	Idade adulta
Distrofia muscular, tipo Duchenne	6	Infância
Doença de Charcot-Marie-Tooth	15	Variável
Doença de Charcot-Marie-Tooth, Tipo 1A	24	Infância
Doença de Charcot-Marie-Tooth, Tipo 2	14	Variável
Doença de Machado-Joseph	37	Idade adulta
Doença de Parkinson, formas genéticas	55	Idade adulta
Doença de Pompe	31	Variável
Doença de Stargardt	14	Infância
Embriofetopatia por cocaína	0	Neonatal/infância
Eritrodermia ictiosiforme congênita, não-bolhosa	0	Neonatal/infância
Esclerose tuberosa	17	Infância
Esferocitose hereditária	10	Variável
Fibroelastase endomiocárdica	0	Neonatal/infância
Fibrose quística	0,5	Neonatal/infância
Gastrosquisis	0	Neonatal/infância
Hemofilia A	4	Neonatal/infância
Hemofilia A grave	1	Neonatal/infância
Hemofilia B	5	Neonatal/infância
Hemoglobinúria paroxística noturna	27	Adolescência / Adulto jovem
Inversão paracêntrica no braço longo do cromossoma 4 e um marcador pontiforme	0	Neonatal/infância
Leucodistrofia metacromática	29	Variável
Linfangioma quístico	1	Neonatal/infância
Microcefalia - convulsões - atraso do desenvolvimento	0	Infância
Microtia	0	Neonatal/infância
Miopatia nemalínica congênita grave	0	Neonatal/infância
Monossomia parcial do braço curto do cromossoma 4 e trissomia parcial do braço curto do cromossoma 12	0	Neonatal/infância
Monossomia parcial do braço longo do cromossoma 10 e trissomia parcial do braço longo do cromossoma 5	0	Neonatal/infância
Monossomia parcial do braço longo do cromossoma 6 e trissomia parcial do braço longo do cromossoma 1	0	Neonatal/infância
Neurofibromatose tipo 1	3	Variável
Osteogênese imperfeita, tipo 1	0	Infância
Polineuropatia amiloidótica familiar	85	Idade adulta
Polipose adenomatosa familiar	70	Idade adulta
Pseudoxantoma elasticum	34	Variável
Púrpura de Henoch-Schoenlein	4	Infância
Síndrome de Ehlers-Danlos	3	Neonatal/infância
Síndrome de Klippel Trenaunay Weber	0	Neonatal/infância
Síndrome de Plummer-Vinson	61	Idade adulta
Síndrome de Rett	1	Neonatal/infância
Síndrome de Seckel	2	Neonatal/infância
Síndrome de Turner	0	Neonatal/infância
Síndrome de X-frágil	3	Infância
Surdez severa neurosensorial bilateral	0	Neonatal/infância
Triploidia	0	Neonatal/infância
Trissomia 13	0	Neonatal/infância
Trissomia 18	0	Neonatal/infância
Trissomia 21	0	Neonatal/infância
Trissomia X	0,5	Neonatal/infância

Tabela E - Distribuição dos diagnósticos (n=471) dos doentes com doença rara (n=467) pelas doenças raras (n=166)									
Doença rara	Grupo nosológico	Total de diagnósticos	Total de doentes	Feminino	Masculino	Triploidia	Natureza genética	Hereditariedade	Prevalência
Acondroplasia	Ortopedia	1	1	1	0	0	Com etiologia genética conhecida	AD	1-9/100 000
Amelogênese Imperfeita	Patologia oral e craniofacial	1	1	1	0	0	Com etiologia genética conhecida	AD/AR/Ligada ao X Dominante/Ligada ao X Recessiva	Desconhecida
Anemia de Fanconi	Hematologia	2	2	0	2	0	Com etiologia genética conhecida	AR/Ligada ao X Recessiva	1-9/1 000 000
Angioma e malformação vascular	Patologia vascular	6	6	4	2	0	Sem etiologia genética conhecida	Desconhecida	Desconhecida
Anomalia da segunda fenda branquial	ORL	1	1	0	1	0	Sem etiologia genética conhecida	Desconhecida	Desconhecida
Arco aórtico duplo	Cardiologia	1	1	0	1	0	Sem etiologia genética conhecida	Desconhecida	Desconhecida
Artrogrise múltipla congénita	Ortopedia	2	2	1	1	0	Com etiologia genética conhecida	AR/Ligada ao X Recessiva	1-5/10 000
Associação acondroplasia e glomeroesclerose	Outras situações	3	3	3	0	0	Com etiologia genética conhecida	AR	Desconhecida
Astrágalo vertical, isolado, congénito	Ortopedia	1	1	1	0	0	Com etiologia genética conhecida	AD	Desconhecida
Ataxia espinocerebelosa com neuropatia axonal tipo 1	Neurologia	1	1	0	1	0	Com etiologia genética conhecida	AR	Desconhecida
Ataxia espinocerebelosa lenta, progressiva, AR, de apresentação no infância	Neurologia	1	1	1	0	0	Com etiologia genética conhecida	AR	<1/1 000 000
Ataxia rara	Neurologia	4	4	2	2	0	Sem etiologia genética conhecida	Desconhecida	Desconhecida
Atraso mental – epilepsia	Neurologia	2	2	1	1	0	Com etiologia genética conhecida	Ligada ao X Dominante/Ligado ao X Recessiva	Desconhecida
Atraso mental ligado ao X - hipotonia - dismorfia facial - comportamento agressivo	Neurologia	1	1	0	1	0	Com etiologia genética conhecida	Ligada ao X Recessiva	<1/1 000 000
Atresia do intestino delgado	Gastroenterologia	1	1	0	1	0	Com etiologia genética conhecida	AR	1-5/10 000
Baixa estatura - microcefalia – cardiopatia ou Síndrome de D Ercole	Outras situações	2	2	2	0	0	Aguarda caracterização da ORPHANET	Desconhecida	Desconhecida
Baixa estatura idiopática	Ortopedia	2	2	2	0	0	Com etiologia genética conhecida	Desconhecida	Desconhecida
Canal auriculoventricular completo - hipoplasia ventricular	Cardiologia	1	1	0	1	0	Com etiologia genética conhecida	Multifactorial	1-9/100 000
CIA, tipo ostium primum	Cardiologia	1	1	1	0	0	Com etiologia genética conhecida	Multifactorial	Desconhecida
Cistinose	Patologia metabólica	1	1	1	0	0	Com etiologia genética conhecida	AR	1-9/1 000 000
Colestase intra-hepática da gravidez	OB/GIN	1	1	1	0	0	Com etiologia genética conhecida	Multigénica/Multifactorial	Desconhecida
Coloboma da pálpebra	OFT	1	1	1	0	0	Com etiologia genética conhecida	Desconhecida	Desconhecida
Coroideremia	OFT	1	1	0	1	0	Com etiologia genética conhecida	Ligada ao X Recessiva	1-9/100 000
Craniossinostose	Ortopedia	1	1	0	1	0	Com etiologia genética conhecida	AD/AR/Desconhecida/Ligado ao X Recessiva	Desconhecida
Defeito do septo auricular, tipo ostium secundum	Cardiologia	2	1	0	1	0	Com etiologia genética conhecida	Multifactorial	Desconhecida
Deficiência de complexo 5 da cadeia respiratória mitocondrial	Patologia metabólica	1	1	0	1	0	Com etiologia genética conhecida	AR	Desconhecida
Deficiência de L-aminoácidos aromáticos descarboxilase	Patologia metabólica	3	3	1	2	0	Com etiologia genética conhecida	AR	<1/1 000 000
Deleção 9p	Anomalia cromossómica	1	1	0	1	0	Com etiologia genética conhecida	Cromossomopatia	Desconhecida

Tabela E - Distribuição dos diagnósticos (n=471) dos doentes com doença rara (n=467) pelas doenças raras (n=166)									
Doença rara	Grupo nosológico	Total de diagnósticos	Total de doentes	Feminino	Masculino	Triploidia	Natureza genética	Hereditariedade	Prevalência
Delecção 11p	Anomalia cromossómica	1	1	1	0	0	Com etiologia genética conhecida	Cromossomopatia	1-9/100 000
Delecção 5p	Anomalia cromossómica	1	1	1	0	0	Com etiologia genética conhecida	Cromossomopatia	1-9/100 000
Diabetes mellitus insulino-dependente, raros	Endocrinologia	1	1	0	1	0	Sem etiologia genética conhecida	Desconhecida	Desconhecida
Diabetes mellitus não insulino-dependente, raros	Endocrinologia	1	1	1	0	0	Sem etiologia genética conhecida	Desconhecida	Desconhecida
Displasia brocopulmonar	Pneumologia	3	3	2	1	0	Sem etiologia genética conhecida	Desconhecida	1-5/10 000
Displasia óssea epimetáfisária	Outras situações	1	1	1	0	0	Aguarda caracterização da ORPHANET	Desconhecida	Desconhecida
Displasia renal, multiquística, unilateral	Patologia renal e do trato urinário	1	1	1	0	0	Com etiologia genética conhecida	AD	Desconhecida
Distrofia muscular das cinturas, AR, tipo 2B	Neurologia	1	1	0	1	0	Com etiologia genética conhecida	AR	1-9/1 000 000
Distrofia muscular, tipo Duchenne	Neurologia	3	3	0	3	0	Com etiologia genética conhecida	Ligada ao X Recessiva	1-9/100 000
Doença complexa hereditária do metabolismo	Patologia metabólica	2	2	1	1	0	Com etiologia genética conhecida	Desconhecida	Desconhecida
Doença das células dos cornos anteriores	Neurologia	1	1	0	1	0	Sem etiologia genética conhecida	Desconhecida	Desconhecida
Doença de Charcot-Marie-Tooth, tipo 1A	Neurologia	3	3	2	1	0	Com etiologia genética conhecida	AD	1-5/10 000
Doença de Charcot-Marie-Tooth	Neurologia	2	2	1	1	0	Com etiologia genética conhecida	AD/AR/Ligada ao X Dominante/Ligada ao X Recessiva	1-5/10 000
Doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 2	Neurologia	1	1	1	0	0	Com etiologia genética conhecida	AD	1-5/10 000
Doença de Charcot-Marie-Tooth, Tipo 1	Neurologia	1	1	1	0	0	Com etiologia genética conhecida	AD	1-5/10 000
Doença de Hirschsprung	Gastroenterologia	2	2	0	2	0	Com etiologia genética conhecida	Multigénica/Multifactorial	1-5/10 000
Doença de Legg-Calve-Perthes	Ortopedia	2	2	0	2	0	Com etiologia genética conhecida	AD/Multigénica/Multifactorial	Desconhecida
Doença de Machado-Joseph	Neurologia	88	88	53	35	0	Com etiologia genética conhecida	Expansão de tripletos (AD)	1-9/100 000
Doença de Parkinson, forma genética	Neurologia	1	1	1	0	0	Com etiologia genética conhecida	AD/AR	1-5/10 000
Doença de Pompe	Patologia metabólica	3	3	0	3	0	Com etiologia genética conhecida	AR	1-9/100 000
Doença de Stargardt	OFT	1	1	0	1	0	Com etiologia genética conhecida	AD/AR	1-5/10 000
Doença de von Willebrand	Hematologia	1	1	1	0	0	Com etiologia genética conhecida	AD/AR	1-5/10 000
Doença granulomatosa crónica	Imunologia	1	1	0	1	0	Com etiologia genética conhecida	AR/Ligada ao X Recessiva	1-9/1 000 000
Doença neuromuscular	Neurologia	1	1	0	1	0	Sem etiologia genética conhecida	Desconhecida	Desconhecida
Doença von Willebrand variante 2A	Hematologia	1	1	1	0	0	Com etiologia genética conhecida	AD/AR	Desconhecida
Embriofetopatia por cocaína	Outras situações	1	1	0	1	0	Sem etiologia genética conhecida	Desconhecida	Desconhecida
Encefalocelo	Neurologia	1	1	1	0	0	Sem etiologia genética conhecida	Desconhecida	Desconhecida
Epilepsia neonatal benigna idiopática	Neurologia	1	1	1	0	0	Sem etiologia genética conhecida	Desconhecida	Desconhecida
Epispádia	Patologia renal e do trato urinário	1	1	0	1	0	Com etiologia genética conhecida	Multigénica/Multifactorial	Desconhecida
Eritrodermia ictiosiforme congénita, não-bolhosa	Dermatologia	1	1	1	0	0	Com etiologia genética conhecida	AR	1-9/1 000 000

Tabela D - Distribuição dos diagnósticos (n=471) dos doentes com doença rara (n=467) pelas doenças raras encontradas (n=166)									
Doença rara	Grupo Nosológico	Total de diagnósticos	Total de doentes	Feminino	Masculino	Triplodia	Natureza genética	Hereditariedade	Prevalência
Esclerose tuberosa	Neurológica	3	3	2	1	0	Com etiologia genética conhecida	AD	1-9 / 100 000
Escoliose juvenil idiopática	Outras situações	1	1	1	0	0	Aguarda caracterização da ORPHANET	Desconhecida	Desconhecida
Esferocitose hereditária	Hematológica	3	3	3	0	0	Com etiologia genética conhecida	AD/AR	1-5 / 10 000
Espinha bifida	Neurológica	7	7	6	1	0	Com etiologia genética conhecida	Multigénica/Multifactorial	1-5 / 10 000
Estenose congénita da artéria renal	Renal e de trato urinário	1	1	1	0	0	Sem etiologia genética conhecida	Desconhecida	Desconhecida
Estenose pulmonar supra-valvular	Cardíaca	1	1	1	0	0	Sem etiologia genética conhecida	Desconhecida	Desconhecida
Fibroelastose endomiocárdica	Cardíaca	1	1	0	1	0	Com etiologia genética conhecida	AR/Esporádica/Ligado ao X Dominante/Ligado ao X Recessiva	Desconhecida
Fibrose quística	Gastroenterológica	4	4	3	1	0	Com etiologia genética conhecida	AR	1-5 / 10 000
Fistula anal	Gastroenterológica	3	3	0	3	0	Sem etiologia genética conhecida	Desconhecida	1-5 / 10 000
Gastrosquisis	Gastroenterológica	2	2	2	0	0	Sem etiologia genética conhecida	Desconhecida	1-5 / 10 000
Hemangioma gigante infantil	Vascular	6	6	6	0	0	Sem etiologia genética conhecida	Desconhecida	Desconhecida
Hemangioma não evolutivo, congénito	Vascular	3	3	3	0	0	Sem etiologia genética conhecida	Desconhecida	Desconhecida
Hemofilia A	Hematológica	1	1	0	1	0	Com etiologia genética conhecida	Ligada ao X Recessiva	1-5 / 10 000
Hemofilia A grave	Hematológica	2	2	0	2	0	Com etiologia genética conhecida	Ligada ao X Recessiva	1-9 / 100 000
Hemofilia B	Hematológica	1	1	0	1	0	Com etiologia genética conhecida	Ligada ao X Recessiva	1-9 / 100 000
Hemoglobinúria paroxística noturna	Metabólica	1	1	1	0	0	Com etiologia genética conhecida	Desconhecida	1-9 / 1 000 000
Heterotaxia	Cardíaca	1	1	1	0	0	Com etiologia genética conhecida	AD/AR/Ligada ao X Recessiva	1-9 / 100 000
Hidrocefalia AR	Neurológica	1	2	0	2	0	Com etiologia genética conhecida	Desconhecida	Desconhecida
Hidronefrose congénita	Renal e de trato urinário	13	13	5	8	0	Com etiologia genética conhecida	AD	Desconhecida
Hiperplasia suprarrenal congénita por deficiência de 21-hidroxilase, forma clássica	Endócrina	1	1	0	1	0	Com etiologia genética conhecida	AR	1-9 / 100 000
Hipogonadismo hipogonadotrófico isolado	Endócrina	1	1	0	1	0	Com etiologia genética conhecida	AD/AR/Ligada ao X Recessiva	Desconhecida
Hipoplasia renal, bilateral	Renal e de trato urinário	2	2	1	1	0	Com etiologia genética conhecida	AD/Desconhecido	Desconhecida
Hipospadias, forma grave	Obstétrica/Ginecológica	10	10	0	10	0	Sem etiologia genética conhecida	Desconhecida	Desconhecida
Isocromossoma Yp	Anomalia cromossómica	1	1	0	1	0	Com etiologia genética conhecida	Desconhecida	Desconhecida
Leucemia mieloide crónica	Tumoral	1	1	0	1	0	Com etiologia genética conhecida	Desconhecida	1-9 / 100 000
Leucodistrofia metacromática	Neurológica	4	4	1	3	0	Com etiologia genética conhecida	AR	1-9 / 1 000 000
Linfangioma quístico	Vascular	2	2	1	1	0	Sem etiologia genética conhecida	Desconhecida	Desconhecida
Linfangioma	Vascular	2	2	1	1	0	Sem etiologia genética conhecida	Desconhecida	1-5 / 10 000
Linfangioma cervicofacial	Cabeça e pescoço	1	1	0	1	0	Sem etiologia genética conhecida	Desconhecida	Desconhecida
Malformação anorectal isolada	Gastroenterológica	1	1	0	1	0	Com etiologia genética conhecida	Desconhecida	1-5 / 10 000

Tabela E - Distribuição dos diagnósticos (n=471) dos doentes com doença rara (n=467) pelas doenças raras (n=166)									
Doença rara	Grupo nosológico	Total de diagnósticos	Total de doentes	Feminino	Masculino	Triploidia	Natureza genética	Hereditariedade	Prevalência
Malformação adenomatóide quística do pulmão	Pneumologia	1	1	1	0	0	Sem etiologia genética conhecida	Desconhecida	Desconhecida
Malformação anorrectal	Gastroenterologia	1	1	0	1	0	Com etiologia genética conhecida	Desconhecida	1-5/10 000
Malformação cerebral com epilepsia	Neurologia	1	1	0	1	0	Com etiologia genética conhecida	Desconhecida	Desconhecida
Malformação congénita das artérias coronárias	Cardiologia	1	1	0	1	0	Sem etiologia genética conhecida	Desconhecida	Desconhecida
Malformação do sistema nervoso central, não-sindrómica	Neurologia	1	1	0	1	0	Sem etiologia genética conhecida	Desconhecida	Desconhecida
Malformação renal ou do trato urinário, não-sindrómica	Patologia renal e do trato urinário	12	12	4	8	0	Sem etiologia genética conhecida	Desconhecida	Desconhecida
Megaureter primário congénito, forma com obstrução	Patologia renal e do trato urinário	2	2	0	2	0	Ainda não determinada	Desconhecida	Desconhecida
Megaureter primário congénito, forma com refluxo	Patologia renal e do trato urinário	33	31	17	14	0	Ainda não determinada	Desconhecida	Desconhecida
Megaureter primário congénito, forma sem refluxo e sem obstrução	Patologia renal e do trato urinário	1	1	0	1	0	Ainda não determinada	Desconhecida	Desconhecida
Meningioma	Oncologia	1	1	1	0	0	Sem etiologia genética conhecida	Desconhecida	Desconhecida
Microcefalia - convulsões - atraso do desenvolvimento	Neurologia	3	3	2	1	0	Com etiologia genética conhecida	AR	<1/1 000 000
Microtia	OFT	2	2	1	1	0	Com etiologia genética conhecida	AD/AR	1-5/10 000
Miopia multicore com oftalmoplegia externa, congénita	Neurologia	2	2	2	0	0	Com etiologia genética conhecida	Desconhecida	Desconhecida
Miopia nemalínica	Neurologia	1	1	0	1	0	Com etiologia genética conhecida	AR	1-9/100 000
Miopia nemalínica congénita grave	Neurologia	2	2	0	2	0	Com etiologia genética conhecida	AD/AR	<1/1 000 000
Miopia visceral familiar	Gastroenterologia	1	1	0	1	0	Com etiologia genética conhecida	AD	Desconhecida
Monossomia parcial do braço curto do cromossoma 4 e trissomia parcial do braço curto do cromossoma 12	Anomalia cromossómica	1	1	0	1	0	Com etiologia genética conhecida	Cromossomopatia	Desconhecida
Monossomia parcial do braço longo do cromossoma 10 e trissomia parcial do braço longo do cromossoma 5	Anomalia cromossómica	2	2	2	0	0	Com etiologia genética conhecida	Cromossomopatia	Desconhecida
Monossomia parcial do braço longo do cromossoma 6 e trissomia parcial do braço longo do cromossoma 1	Anomalia cromossómica	1	1	0	1	0	Com etiologia genética conhecida	Cromossomopatia	Desconhecida
Monossomia terminal do braço longo do cromossoma 2 e trissomia terminal do braço longo do cromossoma 22	Anomalia cromossómica	1	1	1	0	0	Com etiologia genética conhecida	Cromossomopatia	Desconhecida
Nefroblastoma	Oncologia	1	1	1	0	0	Com etiologia genética conhecida	AD	1-5/10 000
Neuroblastoma	Oncologia	1	1	0	1	0	Com etiologia genética conhecida	Desconhecida	1-5/10 000
Neurofibromatose tipo 1	Dermatologia	5	5	1	4	0	Com etiologia genética conhecida	AD	1-5/10 000
Neuropatia motora axonal, aguda (AMAN)	Neurologia	1	1	0	1	0	Com etiologia genética conhecida	Multigénica/Multifactorial	1-9/1 000 000
Nevo gigante piloso pigmentado	Dermatologia	1	1	1	0	0	Com etiologia genética conhecida	Desconhecida	1-9/100 000
Nevo raro	Oncologia	1	1	0	1	0	Sem etiologia genética conhecida	Desconhecida	Desconhecida
Onfalocelo	Gastroenterologia	2	2	2	0	0	Sem etiologia genética conhecida	Desconhecida	1-5/10 000
Osteoblastoma	Oncologia	1	1	1	0	0	Sem etiologia genética conhecida	Desconhecida	Desconhecida
Osteodistrofia hereditária de Albright	Endocrinologia	1	1	1	0	0	Com etiologia genética conhecida	AD	Desconhecida
Osteogénese imperfeita, tipo 1	Ortopedia	1	1	0	1	0	Com etiologia genética conhecida	AD	Desconhecida

Tabela E - Distribuição dos diagnósticos (n=471) dos doentes com doença rara (n=467) pelas doenças raras (n=166)									
Doença rara	Grupo nosológico	Total de diagnósticos	Total de doentes	Feminino	Masculino	Triploidia	Natureza genética	Hereditariedade	Prevalência
Paralisia facial idiopática	Neurologia	2	2	0	2	0	Sem etiologia genética conhecida	Desconhecida	1-9/100 000
Paraparesia espástica familiar, forma pura	Neurologia	1	1	0	1	0	Com etiologia genética conhecida	Desconhecida	Desconhecida
Pineoblastoma	Oncologia	1	1	1	0	0	Sem etiologia genética conhecida	Desconhecida	Desconhecida
Polineuropatia amiloideótica familiar	Neurologia	2	2	0	2	0	Com etiologia genética conhecida	AD	Desconhecida
Polipose adenomatosa familiar, AD	Gastroenterologia	2	2	0	2	0	Com etiologia genética conhecida	AD	1-9/100 000
Pseudoxantoma elastico	Dermatologia	1	1	1	0	0	Com etiologia genética conhecida	AR	1-9/100 000
Puberdade precoce	OB/GIN	1	1	1	0	0	Sem etiologia genética conhecida	Desconhecida	Desconhecida
Púrpura de Henoch-Schoenlein	Patologia renal e do trato urinário	1	1	1	0	0	Sem etiologia genética conhecida	Desconhecida	1-9/100 000
Quisto dermóide facial	Patologia oral e craniofacial	3	3	2	1	0	Sem etiologia genética conhecida	Desconhecida	Desconhecida
Quisto do ovário, neo-natal	Outras situações	2	2	2	0	0	Retirada da ORPHANET	Desconhecida	Desconhecida
Quisto do útero	Patologia renal e do trato urinário	3	3	1	2	0	Com etiologia genética conhecida	Desconhecida	Desconhecida
Rabdomiossarcoma	Oncologia	1	1	1	0	0	Com etiologia genética conhecida	Multigénica/Multifactorial	Desconhecida
Rabdomiossarcoma do trato genital	Oncologia	1	1	1	0	0	Sem etiologia genética conhecida	Desconhecida	Desconhecida
Sequência de regressão caudal	Neurologia	1	1	1	0	0	Com etiologia genética conhecida	Multigénica/Multifactorial	1-9/100 000
Sindactilia	Ortopedia	3	3	2	1	0	Com etiologia genética conhecida	Desconhecida	Desconhecida
Síndrome associado a cardiopatia, congénito	Outras situações	1	1	1	0	0	Aguarda caracterização da ORPHANET	Desconhecida	Desconhecida
Síndrome de Bartter	Patologia renal e do trato urinário	1	1	0	1	0	Com etiologia genética conhecida	AR	Desconhecida
Síndrome de Beckwith-Wiedemann	Patologia oral e craniofacial	1	1	0	1	0	Com etiologia genética conhecida	Multigénica/Multifactorial	1-9/100 000
Síndrome de Ehlers-Danlos	Patologia do tecido conjuntivo	3	3	1	2	0	Com etiologia genética conhecida	AD/AR/Ligada ao X Recessiva	1-5/10 000
Síndrome de Guillain-Barré	Neurologia	1	1	1	0	0	Com etiologia genética conhecida	Multigénica/Multifactorial	1-9/100 000
Síndrome de Hurler	Patologia metabólica	1	1	0	1	0	Com etiologia genética conhecida	AR	1-9/1 000 000
Síndrome de Klippel-Trenaunay	Dermatologia	1	1	0	1	0	Com etiologia genética conhecida	Multigénica/Multifactorial	Desconhecida
Síndrome de Marfan	Patologia do tecido conjuntivo	1	1	0	1	0	Com etiologia genética conhecida	AD	1-5/10 000
Síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser	OB/GIN	1	1	1	0	0	Com etiologia genética conhecida	AD	1-9/100 000
Síndrome de Pham-Hermon	Gastroenterologia	1	1	1	0	0	Sem etiologia genética conhecida	Desconhecida	<1/1 000 000

Tabela E - Distribuição dos diagnósticos (n=471) dos doentes com doença rara (n=467) pelas doenças raras (n=166)									
Doença rara	Grupo nosológico	Total de diagnósticos	Total de doentes	Feminino	Masculino	Triploidia	Natureza genética	Hereditariedade	Prevalência
Síndrome de Proteus	Dermatologia	1	1	1	0	0	Com etiologia genética conhecida	Desconhecida	<1/1 000 000
Síndrome de Rett	Neurologia	3	3	1	2	0	Com etiologia genética conhecida	Ligada ao X Recessiva	1-9/100 000
Síndrome de Seckel	Neurologia	1	1	0	1	0	Com etiologia genética conhecida	AR	Desconhecida
Síndrome de Smith-Magenis	Anomalia cromossómica	1	1	0	1	0	Com etiologia genética conhecida	Cromossomopatia	1-9/100 000
Síndrome de Turner	OB/GIN	7	7	7	0	0	Com etiologia genética conhecida	Cromossomopatia	1-5/10 000
Síndrome de Van Der Woude	Patologia oral e craniofacial	1	1	1	0	0	Com etiologia genética conhecida	AD	1-9/100 000
Síndrome de X-frágil	Neurologia	7	7	3	4	0	Com etiologia genética conhecida	Expansão de tripletos (Ligado ao X dominante)	1-5/10 000
Síndrome nefrótica resistente aos esteróides	Patologia renal e do trato urinário	1	1	0	1	0	Com etiologia genética conhecida	AD/AR	Desconhecida
Síndrome orofacialdigital tipo 7	Outras situações	1	1	1	0	0	Com etiologia genética conhecida	AR	Desconhecida
Síndrome polimalformativa	Síndromes polimalformativas	16	16	4	12	0	Com etiologia genética conhecida	Desconhecida	Desconhecida
Surdez sensorineural não-sindrómica AR, tipo DFNB	ORL	5	5	4	1	0	Com etiologia genética conhecida	AR	Desconhecida
Surdez sindrómica	ORL	3	2	1	1	0	Com etiologia genética conhecida	Desconhecida	Desconhecida
Surdez, genética, não sindrómica	ORL	8	8	4	4	0	Com etiologia genética conhecida	AD/AR/Ligada ao X Recessiva	Desconhecida
Teratoma	Oncologia	2	2	1	1	0	Sem etiologia genética conhecida	Desconhecida	Desconhecida
Tetralogia de Fallot	Cardiologia	1	1	0	1	0	Com etiologia genética conhecida	Multigénica/Multifactorial	1-5/10 000
Torcicolo paroxístico benigno da infância	Neurologia	1	1	0	1	0	Com etiologia genética conhecida	Desconhecida	<1/1 000 000
Triploidia	Anomalia cromossómica	2	2	0	0	2	Com etiologia genética conhecida	Cromossomopatia	Desconhecida
Trissomia 13	Anomalia cromossómica	4	4	3	1	0	Com etiologia genética conhecida	Cromossomopatia	1-9/100 000
Trissomia 18	Anomalia cromossómica	4	4	2	2	0	Com etiologia genética conhecida	Cromossomopatia	1-5/10 000
Trissomia 20 em mosaico	Anomalia cromossómica	1	1	1	0	0	Com etiologia genética conhecida	Cromossomopatia	Desconhecida
Trissomia 21	Anomalia cromossómica	19	19	12	7	0	Com etiologia genética conhecida	Cromossomopatia	1-5/10 000
Trissomia X	Anomalia cromossómica	2	2	2	0	0	Com etiologia genética conhecida	Cromossomopatia	1-5/10 000
Tumor gastrointestinal de origem no estroma (GIST)	Oncologia	1	1	1	0	0	Com etiologia genética conhecida	AD	1-5/10 000

Tabela F - Concelhos e freguesias de residência dos doentes com doença rara da ilha de S. Miguel (n=467)					
Concelho	Freguesia	Total	Feminino	Masculino	Triploide
Lagoa	Água de Pau	9	2	7	0
	Cabouco	6	4	2	0
	Ribeira Chã	1	0	1	0
	Rosário	14	8	6	0
	Santa Cruz	12	7	5	0
Nordeste	Achada	1	0	1	0
	Achadinha	4	2	2	0
	Lomba da Fazenda	3	0	3	0
	Nordeste	1	0	0	1
	Salga	2	1	1	0
	Santana	6	2	4	0
Ponta Delgada	Ajuda da Bretanha	22	10	12	0
	Arrifes	56	25	31	0
	Candelária	2	0	2	0
	Capelas	22	11	11	0
	Covoada	2	1	1	0
	Fajã de Baixo	8	5	3	0
	Fajã de Cima	13	7	6	0
	Fenais da Luz	5	4	1	0
	Feteiras	4	2	2	0
	Ginetes	4	1	3	0
	Livramento	12	5	7	0
	Mosteiros	1	1	0	0
	Pilar da Bretanha	1	1	0	0
	Relva	4	2	2	0
	Remédios	6	4	2	0
	Santa Clara	18	10	8	0
	Santo António	1	0	1	0
	São José	42	22	20	0
	São Pedro	29	17	12	0
	São Roque	14	8	6	0
	São Sebastião	10	2	7	1
	São Vicente Ferreira	10	5	5	0
	Sete Cidades	4	1	3	0
Ribeira Grande	Calhetas	2	1	1	0
	Conceição	9	5	4	0
	Lomba da Maia	12	8	4	0
	Maia	1	0	1	0
	Matriz	12	11	1	0
	Pico da Pedra	4	2	2	0
	Rabo de Peixe	28	16	12	0
	Ribeira Seca	1	1	0	0
	Ribeirinha	5	2	3	0
	Santa Bárbara	6	3	3	0
	São Brás	1	1	0	0
Vila da Povoação	Água Retorta	1	0	1	0
	Faial da Terra	1	1	0	0
	Furnas	6	1	5	0
	Povoação	7	4	3	0
	Ribeira Quente	3	2	1	0
Vila Franca do Campo	Água de Alto	1	1	0	0
	Ponta Garça	3	2	1	0
	Ribeira das Tainhas	1	1	0	0
	São Miguel	8	5	3	0
	São Pedro	6	4	2	0

Tabela G - Casos clínicos com doenças raras por DPN (n=46)

Doenças raras	T	F	M	Natureza Genética	Tipo de hereditariedade	Código ORPHA	Prevalências da Orphanet	Código ICD 10	Idade de início	Diagnóstico por		Decisão/Intervenção	
										Ecografia Obstétrica	Citogenética	IMG/morte "in utero"	Nado Vivo
Acondroplasia	1	1	0	Com etiologia genética conhecida	AD	2022	1-9 / 100 000	Q77.4	Neonatal/infância	Sim	Não	1 IMG	-
Delecção 11p	1	0	1	Com etiologia genética conhecida	Cromossomopatia	Não tem	Desconhecida	Não tem	Neonatal/infância	Não	Sim	1 IMG	-
Encefalocelo	1	1	0	Sem etiologia genética conhecida	Desconhecida	199647	Desconhecida	Q01	Desconhecida	Sim	Não	1 IMG	-
Fibroelastose endomiocárdica	1	0	1	Com etiologia genética conhecida	AR/Ligado ao X Dominante/Ligado ao X Recessiva	2022	Desconhecida	I42.4	Neonatal/infância	Não	Sim	1 morte "in utero"	-
Gastrosquisis	1	1	0	Sem etiologia genética conhecida	Desconhecida	2368	1-5 / 10 000	Q79.3	Neonatal/infância	Sim	Não	-	1 nado vivo
Hidrocefalia AR	2	0	2	Com etiologia genética conhecida	AR	2185	Desconhecida	Q03.8	Desconhecida	Sim	Não	2 IMG	-
Hidronefrose congénita	5	2	3	Com etiologia genética conhecida	AD	2190	Desconhecida	Q62.0	Neonatal/infância	Sim	Não	-	5 nados vivos
Monossomia parcial do braço curto do cromossoma 4 e trissomia parcial do braço curto do cromossoma 12	1	1	0	Com etiologia genética conhecida	Cromossomopatia	Não tem	Desconhecida	Não tem	Neonatal/infância	Não	Sim	1 IMG	-
Monossomia parcial do braço longo do cromossoma 10 e trissomia parcial do braço longo do cromossoma 5	2	2	0	Com etiologia genética conhecida	Cromossomopatia	Não tem	Desconhecida	Não tem	Neonatal/infância	Não	Sim	2 IMG	-
Síndrome de Turner	6	6	0	Com etiologia genética conhecida	Cromossomopatia	881	1-5 / 10 000	Q96	Neonatal/infância	Não	Sim	3 IMG	3 nados vivos
Triploidia	2	x	x	Com etiologia genética conhecida	Cromossomopatia	3376	Desconhecida	Q92.7	Neonatal/infância	Não	Sim	2 IMG	-
Trissomia 13	3	2	1	Com etiologia genética conhecida	Cromossomopatia	3378	1-9 / 1 000 000	Q91.4	Neonatal/infância	Não	Sim	3 IMG	-
Trissomia 18	4	2	2	Com etiologia genética conhecida	Cromossomopatia	3380	1-9 / 1 000 000	Q91.0	Neonatal/infância	Não	Sim	4 IMG	-
Trissomia 20 em mosaico	1	1	0	Com etiologia genética conhecida	Cromossomopatia	1724	Desconhecida	Q92.1	Desconhecida	Não	Sim	1 IMG	-
Trissomia 21	14	10	4	Com etiologia genética conhecida	Cromossomopatia	870	1-5 / 10 000	Q90	Neonatal/infância	Não	Sim	13 IMG	1 nado vivo
Trissomia X	1	1	0	Com etiologia genética conhecida	Cromossomopatia	3375	1-5 / 10 000	Q97.0	Neonatal/infância	Não	Sim	-	1 nado vivo

Tabela H - Doentes com DMJ: caracterização por género, tipo clínico, confirmação molecular por teste diagnóstico (TD) e teste preditivo (TP) e local de residência(n=88)			
Sexo	Diagnóstico	Freguesia	Concelho
Masculino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, Tipo Clínico 2	Santa Cruz	Lagoa
Masculino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TP+	Rosário	Lagoa
Masculino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TP+	Achadinha	Nordeste
Feminino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, sem tipo clínico em 2010	Achadinha	Nordeste
Feminino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, sem tipo clínico em 2010	Achadinha	Nordeste
Masculino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, sem tipo clínico em 2010	Achadinha	Nordeste
Masculino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, sem tipo clínico em 2010	Ajuda da Bretanha	Ponta Delgada
Feminino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, sem tipo clínico em 2010	Ajuda da Bretanha	Ponta Delgada
Feminino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TP+	Ajuda da Bretanha	Ponta Delgada
Masculino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TP+	Ajuda da Bretanha	Ponta Delgada
Masculino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, Tipo Clínico 2	Ajuda da Bretanha	Ponta Delgada
Feminino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, sem tipo clínico em 2010	Ajuda da Bretanha	Ponta Delgada
Feminino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, sem tipo clínico em 2010	Ajuda da Bretanha	Ponta Delgada
Masculino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, sem tipo clínico em 2010	Ajuda da Bretanha	Ponta Delgada
Masculino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TP+	Ajuda da Bretanha	Ponta Delgada
Masculino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, sem tipo clínico em 2010	Ajuda da Bretanha	Ponta Delgada
Masculino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, sem tipo clínico em 2010	Ajuda da Bretanha	Ponta Delgada
Feminino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, sem tipo clínico em 2010	Ajuda da Bretanha	Ponta Delgada
Feminino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, Tipo Clínico 2	Ajuda da Bretanha	Ponta Delgada
Masculino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, Tipo Clínico 2	Ajuda da Bretanha	Ponta Delgada
Feminino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, sem tipo clínico em 2010	Ajuda da Bretanha	Ponta Delgada
Feminino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, sem tipo clínico em 2010	Ajuda da Bretanha	Ponta Delgada
Feminino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, sem tipo clínico em 2010	Ajuda da Bretanha	Ponta Delgada
Masculino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, sem tipo clínico em 2010	Ajuda da Bretanha	Ponta Delgada
Masculino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, sem tipo clínico em 2010	Arrifes	Ponta Delgada
Masculino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TP+	Arrifes	Ponta Delgada
Feminino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TP+	Arrifes	Ponta Delgada
Masculino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TP+	Arrifes	Ponta Delgada
Masculino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TP+	Arrifes	Ponta Delgada
Feminino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, sem tipo clínico em 2010	Arrifes	Ponta Delgada
Feminino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, sem tipo clínico em 2010	Arrifes	Ponta Delgada
Feminino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, sem tipo clínico em 2010	Arrifes	Ponta Delgada
Feminino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, sem tipo clínico em 2010	Arrifes	Ponta Delgada
Feminino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TP+	Arrifes	Ponta Delgada
Feminino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, Tipo Clínico 2	Arrifes	Ponta Delgada
Masculino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TP+	Arrifes	Ponta Delgada
Feminino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, Tipo Clínico 1	Arrifes	Ponta Delgada
Masculino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, sem tipo clínico em 2010	Arrifes	Ponta Delgada
Masculino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, sem tipo clínico em 2010	Arrifes	Ponta Delgada
Feminino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TP+	Capelas	Ponta Delgada
Feminino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, Tipo Clínico 2	Capelas	Ponta Delgada
Feminino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, Tipo Clínico 2	Capelas	Ponta Delgada

Tabela H - Doentes com DMJ: caracterização por género, tipo clínico, confirmação molecular por teste diagnóstico (TD) e teste preditivo (TP) e local de residência(n=88)			
Sexo	Diagnóstico	Freguesia	Concelho
Masculino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, Tipo Clínico 2	Capelas	Ponta Delgada
Feminino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, sem tipo clínico em 2010	Fajã de Cima	Ponta Delgada
Feminino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TP+	Fajã de Cima	Ponta Delgada
Masculino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TP+	Feteiras	Ponta Delgada
Masculino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, Tipo Clínico 2	Livramento	Ponta Delgada
Feminino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, Tipo Clínico 2	Livramento	Ponta Delgada
Masculino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TP+	Livramento	Ponta Delgada
Masculino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, sem tipo clínico em 2010	Livramento	Ponta Delgada
Feminino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, sem tipo clínico em 2010	Livramento	Ponta Delgada
Feminino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, sem tipo clínico em 2010	Remédios	Ponta Delgada
Masculino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, sem tipo clínico em 2010	Remédios	Ponta Delgada
Feminino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, sem tipo clínico em 2010	Remédios	Ponta Delgada
Feminino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, Tipo Clínico 2	Remédios	Ponta Delgada
Feminino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TP+	Remédios	Ponta Delgada
Feminino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TP+	Santa Clara	Ponta Delgada
Feminino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TP+	Santa Clara	Ponta Delgada
Feminino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TP+	São José	Ponta Delgada
Feminino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, sem tipo clínico em 2010	São José	Ponta Delgada
Masculino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, sem tipo clínico em 2010	São José	Ponta Delgada
Feminino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, sem tipo clínico em 2010	São José	Ponta Delgada
Masculino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, sem tipo clínico em 2010	São José	Ponta Delgada
Feminino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, Tipo Clínico 1	São José	Ponta Delgada
Masculino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, Tipo Clínico 3	São José	Ponta Delgada
Feminino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, sem tipo clínico em 2010	São José	Ponta Delgada
Feminino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, sem tipo clínico em 2010	São José	Ponta Delgada
Feminino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, sem tipo clínico em 2010	São José	Ponta Delgada
Masculino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, sem tipo clínico em 2010	São José	Ponta Delgada
Feminino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TP+	São Pedro	Ponta Delgada
Feminino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TP+	São Pedro	Ponta Delgada
Feminino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TP+	São Pedro	Ponta Delgada
Masculino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, Tipo Clínico 2	São Pedro	Ponta Delgada
Feminino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TP+	São Pedro	Ponta Delgada
Feminino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TP+	São Pedro	Ponta Delgada
Feminino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, sem tipo clínico em 2010	São Pedro	Ponta Delgada
Masculino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, sem tipo clínico em 2010	São Pedro	Ponta Delgada
Feminino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, Tipo Clínico 4	São Vicente Ferreira	Ponta Delgada
Feminino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, Tipo Clínico 2	Lomba da Maia	Ribeira Grande
Feminino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, sem tipo clínico em 2010	Lomba da Maia	Ribeira Grande
Feminino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, sem tipo clínico em 2010	Lomba da Maia	Ribeira Grande
Feminino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, sem tipo clínico em 2010	Lomba da Maia	Ribeira Grande
Feminino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, Tipo Clínico 2	Lomba da Maia	Ribeira Grande
Masculino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, sem tipo clínico em 2010	Lomba da Maia	Ribeira Grande
Masculino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, sem tipo clínico em 2010	Lomba da Maia	Ribeira Grande
Feminino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TP+	Ribeira Seca	Ribeira Grande
Masculino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, sem tipo clínico em 2010	Santa Bárbara	Ribeira Grande
Feminino	Doença de Machado-Joseph ou SCA3, TD+, sem tipo clínico em 2010	Povoação	Vila da Povoação

Tabela I - Familiares de doentes com doença rara por diagnóstico do caso index, género, datas de nascimento e da primeira consulta de Genética e idade na primeira consulta de Genética (n=302)					
Familiares de doentes com doença rara	Diagnóstico do caso index	Sexo	Data de nascimento	Data da primeira consulta de Genética	Idade na primeira consulta de Genética
Progenitor de feto	Acondroplasia	Masculino	1980	2010	30
Progenitor de feto	Acondroplasia	Feminino	1979	2008	29
Familiar	Anemia de Fanconi	Masculino	1944	2010	66
Familiar	Anemia de Fanconi	Feminino	1967	2010	43
Familiar	Anemia de Fanconi	Feminino	1973	2010	37
Familiar	Anemia de Fanconi	Feminino	1952	2010	58
Familiar	Anemia de Fanconi	Masculino	1950	2010	60
Heterozigoto	Anemia de Fanconi	Feminino	1974	2009	35
Heterozigoto	Anemia de Fanconi	Masculino	1972	2009	37
Heterozigoto	Anemia de Fanconi	Feminino	1973	2010	37
Heterozigoto	Anemia de Fanconi	Feminino	1949	2010	61
Familiar	Artrocripse múltipla congénita	Feminino	1972	2010	38
Familiar	Artrocripse múltipla congénita	Masculino	1969	2010	41
Familiar	Ataxia espinocerebelosa lenta. progressiva, AR, de apresentação no infância	Feminino	1935	2009	74
Familiar	Ataxia espinocerebelosa lenta. progressiva, AR, de apresentação no infância	Masculino	1931	2009	78
Familiar	Ataxia rara	Feminino	1980	2010	30
Familiar	Ataxia rara	Feminino	1958	2009	51
Familiar	Ataxia rara	Masculino	1964	2009	45
Familiar	Atraso mental – epilepsia	Feminino	1985	2010	25
Familiar	Atraso mental – epilepsia	Masculino	1982	2010	28
Familiar	Baixa estatura - microcefalia – cardiopatia ou Síndrome de D Ercole	Masculino	1963	2010	47
Familiar	Baixa estatura - microcefalia – cardiopatia ou Síndrome de D Ercole	Feminino	1980	2010	30
Familiar	Baixa estatura - microcefalia – cardiopatia ou Síndrome de D Ercole	Feminino	1998	2010	12
Familiar	Baixa estatura - microcefalia – cardiopatia ou Síndrome de D Ercole	Feminino	2000	2010	10
Familiar	Baixa estatura - microcefalia – cardiopatia ou Síndrome de D Ercole	Masculino	2008	2009	1
Familiar	Baixa estatura - microcefalia – cardiopatia ou Síndrome de D Ercole	Feminino	1983	2009	26
Familiar	Baixa estatura - microcefalia – cardiopatia ou Síndrome de D Ercole	Masculino	2006	2006	0
Familiar	Baixa estatura - microcefalia – cardiopatia ou Síndrome de D Ercole	Feminino	1969	2010	41
Familiar	Baixa estatura - microcefalia – cardiopatia ou Síndrome de D Ercole	Masculino	1977	2010	33
Familiar	Deficiência de L-aminoácidos aromáticos descarboxilase	Masculino	2001	2010	9
Heterozigoto	Deficiência de L-aminoácidos aromáticos descarboxilase	Feminino	1973	2010	37
Heterozigoto	Deficiência de L-aminoácidos aromáticos descarboxilase	Feminino	1977	2010	33
Heterozigoto	Deficiência de L-aminoácidos aromáticos descarboxilase. Familiar com Miopatia nemalinica congénita grave	Masculino	1974	2010	36
Familiar	Deficiência de L-aminoácidos aromáticos descarboxilase. Familiar com Miopatia nemalinica congénita grave	Feminino	1980	2010	30
Familiar	Deficiência de L-aminoácidos aromáticos descarboxilase. Familiar com Miopatia nemalinica congénita grave	Feminino	2005	2005	0
Familiar	Deficiência de L-aminoácidos aromáticos descarboxilase. Familiar com Miopatia nemalinica congénita grave	Masculino	1977	2010	33
Familiar	Deficiência de L-aminoácidos aromáticos descarboxilase. Familiar com Miopatia nemalinica congénita grave	Feminino	2005	2005	0
Familiar	Deficiência de L-aminoácidos aromáticos descarboxilase. Familiar com Miopatia nemalinica congénita grave	Masculino	2009	2009	0
Progenitor de feto	Delecção 11p	Feminino	1962	2009	47
Progenitor de feto	Delecção 11p	Masculino	1965	2009	44
Cônjuge com doença rara	Distrofia muscular das cinturas, AR, tipo 2B	Feminino	1980	2009	29
Familiar	Distrofia muscular das cinturas, AR, tipo 2B	Masculino	1955	2009	54
Familiar	Distrofia muscular das cinturas, AR, tipo 2B	Feminino	1959	2009	50
Familiar	Distrofia muscular das cinturas, AR, tipo 2B	Feminino	1976	2010	34
Familiar	Distrofia muscular das cinturas, AR, tipo 2B	Feminino	1980	2010	30
Familiar	Distrofia muscular das cinturas, AR, tipo 2B	Feminino	1983	2010	27
Familiar	Distrofia muscular das cinturas, AR, tipo 2B	Feminino	1950	2009	59
Heterozigoto	Distrofia muscular das cinturas, AR, tipo 2B	Masculino	1942	2009	67

Tabela I - Familiares de doentes com doença rara por diagnóstico do caso index, género, datas de nascimento e da primeira consulta de Genética e idade na primeira consulta de Genética (n=302)					
Familiares de doentes com doença rara	Diagnóstico do caso index	Sexo	Data de nascimento	Data da primeira consulta de Genética	Idade na primeira consulta de Genética
Heterozigoto	Distrofia muscular das cinturas, AR, tipo 2B	Feminino	1947	2009	62
Heterozigoto	Distrofia muscular das cinturas, AR, tipo 2B	Feminino	2003	2009	6
Heterozigoto	Distrofia muscular das cinturas, AR, tipo 2B	Feminino	2003	2009	6
Heterozigoto	Distrofia muscular das cinturas, AR, tipo 2B	Masculino	1956	2009	53
Familiar	Distrofia muscular, tipo Duchenne	Feminino	1971	2007	36
Familiar	Distrofia muscular, tipo Duchenne	Masculino	1972	2007	35
Familiar	Distrofia muscular, tipo Duchenne	Feminino	1994	2009	15
Portadora ligada ao X	Distrofia muscular, tipo Duchenne	Feminino	1974	2009	35
Portadora ligada ao X	Distrofia muscular, tipo Duchenne	Feminino	1980	2009	29
Cônjuge com doença rara	Doença de Charcot-Marie-Tooth	Masculino	1981	2008	27
Cônjuge com doença rara	Doença de Charcot-Marie-Tooth	Masculino	1983	2010	27
Cônjuge com doença rara	Doença de Charcot-Marie-Tooth	Masculino	1985	2010	25
Familiar	Doença de Charcot-Marie-Tooth	Masculino	2010	2010	0
Familiar	Doença de Charcot-Marie-Tooth	Masculino	1955	2010	55
Familiar	Doença de Charcot-Marie-Tooth	Feminino	1945	2010	65
Familiar	Doença de Charcot-Marie-Tooth	Masculino	1968	2010	42
Familiar	Doença de Charcot-Marie-Tooth	Feminino	1974	2010	36
Familiar	Doença de Charcot-Marie-Tooth	Feminino	1993	2010	17
Familiar	Doença de Charcot-Marie-Tooth	Masculino	1959	2010	51
Familiar	Doença de Charcot-Marie-Tooth	Feminino	1993	2010	17
Cônjuge com DMJ	Doença de Machado-Joseph	Masculino	1982	2008	26
Cônjuge com DMJ	Doença de Machado-Joseph	Feminino	1992	2009	17
Cônjuge com DMJ	Doença de Machado-Joseph	Masculino	1988	2007	19
Familiar com DMJ	Doença de Machado-Joseph	Masculino	1947	2007	60
Familiar com DMJ	Doença de Machado-Joseph	Feminino	1975	2008	33
Familiar com DMJ	Doença de Machado-Joseph	Feminino	1959	2009	50
Familiar com DMJ	Doença de Machado-Joseph	Feminino	1979	2006	27
Familiar com DMJ	Doença de Machado-Joseph	Feminino	1967	2008	41
Familiar com DMJ	Doença de Machado-Joseph	Feminino	1949	2009	60
Familiar com DMJ	Doença de Machado-Joseph	Feminino	1947	2010	63
Familiar com DMJ	Doença de Machado-Joseph	Feminino	1972	2009	37
Familiar com DMJ	Doença de Machado-Joseph	Feminino	1980	2008	28
Familiar com DMJ	Doença de Machado-Joseph	Masculino	1968	2007	39
Familiar com DMJ	Doença de Machado-Joseph	Feminino	1975	2006	31
Familiar com DMJ	Doença de Machado-Joseph	Feminino	1965	2005	40
Familiar com DMJ	Doença de Machado-Joseph	Feminino	1967	2006	39
Familiar com DMJ	Doença de Machado-Joseph	Feminino	1942	2007	65
Familiar com DMJ	Doença de Machado-Joseph	Feminino	1957	2008	51
Familiar com DMJ	Doença de Machado-Joseph	Feminino	1974	2009	35
Familiar com DMJ	Doença de Machado-Joseph	Feminino	1975	2010	35
Familiar com DMJ	Doença de Machado-Joseph	Feminino	1965	2009	44
Familiar com DMJ	Doença de Machado-Joseph	Feminino	1969	2008	39
Familiar com DMJ	Doença de Machado-Joseph	Masculino	1984	2007	23
Familiar com DMJ	Doença de Machado-Joseph	Feminino	1953	2006	53
Familiar com DMJ	Doença de Machado-Joseph	Feminino	1983	2005	22
Familiar com DMJ	Doença de Machado-Joseph	Masculino	1981	2006	25
Familiar com DMJ	Doença de Machado-Joseph	Feminino	1959	2007	48
Familiar com DMJ	Doença de Machado-Joseph	Masculino	1978	2008	30
Familiar com DMJ	Doença de Machado-Joseph	Feminino	1979	2009	30
Familiar com DMJ	Doença de Machado-Joseph	Feminino	1976	2010	34
Familiar com DMJ	Doença de Machado-Joseph	Masculino	1979	2009	30
Familiar com DMJ	Doença de Machado-Joseph	Masculino	1974	2008	34
Familiar com DMJ	Doença de Machado-Joseph	Masculino	1950	2007	57
Familiar com DMJ	Doença de Machado-Joseph	Feminino	1969	2006	37
Familiar com DMJ	Doença de Machado-Joseph	Feminino	1971	2005	34
Familiar com DMJ	Doença de Machado-Joseph	Feminino	1979	2006	27
Familiar com DMJ	Doença de Machado-Joseph	Feminino	1984	2007	23
Familiar com DMJ	Doença de Machado-Joseph	Feminino	1950	2008	58
Familiar com DMJ	Doença de Machado-Joseph	Masculino	1962	2009	47
Familiar com DMJ	Doença de Machado-Joseph	Masculino	1963	2010	47
Familiar com DMJ	Doença de Machado-Joseph	Feminino	1969	2009	40
Familiar com DMJ	Doença de Machado-Joseph	Feminino	1964	2008	44
Familiar com DMJ	Doença de Machado-Joseph	Feminino	1968	2007	39
Familiar com DMJ	Doença de Machado-Joseph	Feminino	1961	2007	46
Familiar com DMJ	Doença de Machado-Joseph	Feminino	1975	2006	31
Familiar com DMJ	Doença de Machado-Joseph	Masculino	1961	2003	42
Familiar com DMJ	Doença de Machado-Joseph	Feminino	1990	2010	20

Tabela I - Familiares de doentes com doença rara por diagnóstico do caso index, género, datas de nascimento e da primeira consulta de Genética e idade na primeira consulta de Genética (n=302)					
Familiares de doentes com doença rara	Diagnóstico do caso index	Sexo	Data de nascimento	Data da primeira consulta de Genética	Idade na primeira consulta de Genética
Cônjuge com doença rara	Doença de Pompe	Feminino	1976	2008	32
Familiar	Doença de Pompe	Masculino	1977	2008	31
Cônjuge com doença rara	Doença de Pompe	Feminino	1980	2008	28
Cônjuge com doença rara	Doença de Pompe	Feminino	1977	2009	32
Heterozigoto	Doença de Pompe	Feminino	1977	2008	31
Familiar	Doença de Stargardt	Feminino	1967	2008	41
Familiar	Doença de Stargardt	Masculino	1962	2008	46
Progenitor de feto	Encefalocelo	Feminino	1974	2007	33
Heterozigoto	Eritrodermia ictiosiforme congénita, não-bolhosa	Feminino	1976	2008	32
Heterozigoto	Eritrodermia ictiosiforme congénita, não-bolhosa	Masculino	1975	2008	33
Cônjuge com doença rara	Esclerose tuberosa	Masculino	1976	2007	31
Familiar	Esclerose tuberosa	Feminino	1988	2008	20
Familiar	Esclerose tuberosa	Feminino	1961	2004	43
Cônjuge com doença rara	Esferocitose hereditária	Masculino	1955	2006	51
Familiar	Fibroelastose endomiocárdica	Feminino	1983	2009	26
Familiar	Fibrose Quística	Feminino	1981	2009	28
Heterozigoto	Fibrose Quística	Feminino	1978	2009	31
Heterozigoto	Fibrose Quística	Masculino	1972	2009	37
Progenitor de feto	Gastrosquisis	Feminino	1985	2008	23
Familiar	Hemofilia A	Feminino	1945	2008	63
Familiar	Hemofilia A	Masculino	1974	2008	34
Portadora ligada ao X	Hemofilia A	Feminino	1977	2008	31
Portadora ligada ao X	Hemofilia B	Feminino	1975	2003	28
Cônjuge com doença rara	Hemoglobinúria paroxística noturna	Masculino	1977	2010	33
Familiar	Hemoglobinúria paroxística noturna	Feminino	2005	2006	1
Familiar	Hemoglobinúria paroxística noturna	Feminino	1962	2010	48
Progenitor de feto	Hidrocefalia AR	Masculino	1973	2007	34
Progenitor de feto	Hidrocefalia AR	Feminino	1971	2007	36
Familiar	Hidronefrose congénita	Feminino	1979	2010	31
Familiar	Hidronefrose congénita	Masculino	1978	2010	32
Familiar de doente com doença rara	Hipoplasia renal, bilateral	Masculino	1974	2010	36
Cônjuge com doença rara não descrita	Inversão paracêntrica no braço longo do cromossoma 4 e um marcador pontiforme	Feminino	1990	2010	20
Familiar	Isocromossoma Yp	Feminino	1990	2008	18
Familiar	Leucodistrofia metacromática	Masculino	1982	2007	25
Familiar	Leucodistrofia metacromática	Feminino	1982	2010	28
Heterozigoto	Leucodistrofia metacromática	Feminino	1977	2007	30
Heterozigoto	Leucodistrofia metacromática	Feminino	1984	2007	23
Heterozigoto	Leucodistrofia metacromática	Masculino	1988	2007	19
Heterozigoto	Leucodistrofia metacromática	Masculino	1956	2007	51
Heterozigoto	Leucodistrofia metacromática	Feminino	1947	2007	60
Familiar	Linfangioma quístico	Feminino	1976	2010	34
Familiar	Linfangioma quístico	Masculino	1969	2010	41
Familiar	Malformação congénita das artérias coronárias	Masculino	1985	2009	24
Familiar	Malformação congénita das artérias coronárias	Feminino	1983	2009	26
Cônjuge com doença rara	Meningioma	Masculino	1961	2008	47
Familiar	Microcefalia, Convulsões e Atraso do desenvolvimento	Feminino	1967	2010	43
Familiar	Microcefalia, Convulsões e Atraso do desenvolvimento	Masculino	1964	2010	46
Familiar	Miopatia multicore com oftalmoplegia externa, congénita	Masculino	1975	2009	34

Tabela I - Familiares de doentes com doença rara por diagnóstico do caso index, género, datas de nascimento e da primeira consulta de Genética e idade na primeira consulta de Genética (n=302)					
Familiares de doentes com doença rara	Diagnóstico do caso index	Sexo	Data de nascimento	Data da primeira consulta de Genética	Idade na primeira consulta de Genética
Familiar	Miopatia multicore com oftalmoplegia externa, congénita	Feminino	2010	2010	0
Familiar	Miopatia multicore com oftalmoplegia externa, congénita	Feminino	1977	2009	32
Familiar	Miopatia nemalinica	Feminino	1989	2010	21
Familiar	Miopatia nemalinica	Masculino	1982	2010	28
Familiar	Miopatia nemalinica congénita grave	Feminino	1975	2007	32
Familiar	Miopatia nemalinica congénita grave	Masculino	1945	2007	62
Familiar	Miopatia nemalinica congénita grave	Feminino	1950	2007	57
Heterozigoto	Miopatia nemalinica congénita grave	Masculino	1973	2007	34
Heterozigoto	Miopatia nemalinica congénita grave	Masculino	1971	2007	36
Heterozigoto	Miopatia nemalinica congénita grave	Feminino	1974	2008	34
Progenitor de feto	Monossomia parcial do braço curto do cromossoma 4 e trissomia parcial do braço curto do cromossoma 12	Feminino	1982	2008	26
Progenitor de feto	Monossomia parcial do braço longo do cromossoma 10 e trissomia parcial do braço longo do cromossoma 5	Feminino	1982	2002	20
Progenitor de feto	Monossomia parcial do braço longo do cromossoma 10 e trissomia parcial do braço longo do cromossoma 5	Feminino	1982	2007	25
Familiar de doente com doença rara não descrita	Monossomia parcial do braço longo do cromossoma 6 e trissomia parcial do braço longo do cromossoma 1	Feminino	1972	2005	33
Familiar de doente com doença rara não descrita por DPN	Monossomia parcial do braço longo do cromossoma 6 e trissomia parcial do braço longo do cromossoma 1	Feminino	2000	2007	7
Familiar de doente com doença rara por DPN	Monossomia parcial do braço longo do cromossoma 6 e trissomia parcial do braço longo do cromossoma 1	Masculino	1960	2007	47
Familiar de doente com doença rara não descrita	Monossomia parcial do braço longo do cromossoma 6 e trissomia parcial do braço longo do cromossoma 1	Feminino	1995	2007	12
Familiar	Monossomia terminal do braço longo do cromossoma 2 e trissomia terminal do braço longo do cromossoma 22	Feminino	1984	2008	24
Familiar	Neurofibromatose tipo 1	Feminino	1985	2008	23
Familiar	Neurofibromatose tipo 1	Masculino	2002	2008	6
Familiar	Neurofibromatose tipo 1	Masculino	1981	2010	29
Familiar	Neurofibromatose tipo 1	Masculino	2003	2009	6
Familiar	Neurofibromatose tipo 1	Feminino	1967	2009	42
Familiar	Neurofibromatose tipo 1	Masculino	1960	2009	49
Familiar	Neurofibromatose tipo 1	Feminino	1990	2010	20
Familiar	Neurofibromatose tipo 1	Masculino	1984	2010	26
Familiar	Neurofibromatose tipo 1	Feminino	2010	2010	0
Familiar	Neurofibromatose tipo 1	Masculino	1995	2009	14
Familiar	Pineoblastoma	Feminino	1973	2008	35
Familiar	Pineoblastoma	Masculino	1973	2008	35
Familiar	Polipose adenomatosa familiar, AD	Feminino	1974	2007	33
Familiar	Polipose adenomatosa familiar, AD	Feminino	1931	2010	79
Cônjuge com doença rara	Pseudoxantoma elastico	Masculino	1971	2007	36
Familiar	Sindactilia	Masculino	1988	2010	22
Familiar	Síndrome de Bartter	Feminino	1971	2009	38
Familiar	Síndrome de Ehlers-Danlos	Masculino	2010	2010	0
Familiar	Síndrome de Ehlers-Danlos	Feminino	1984	2010	26
Familiar	Síndrome de Ehlers-Danlos	Masculino	1982	2010	28
Familiar	Síndrome de Ehlers-Danlos	Feminino	1959	2010	51
Familiar	Síndrome de Ehlers-Danlos	Feminino	1968	2009	41
Familiar	Síndrome de Ehlers-Danlos	Feminino	1992	2009	17
Familiar	Síndrome de Ehlers-Danlos	Masculino	1970	2009	39
Heterozigoto	Síndrome de Hurler	Feminino	1969	2010	41
Heterozigoto	Síndrome de Hurler	Masculino	1960	2010	50
Portadora ligada ao X	Síndrome de Rett	Feminino	1974	2009	35
Familiar	Síndrome de Rett	Feminino	1974	2009	35
Familiar	Síndrome de Rett	Feminino	1967	2009	42
Familiar	Síndrome de Rett	Feminino	1980	2009	29
Familiar	Síndrome de Rett	Feminino	1966	2009	43
Familiar	Síndrome de Rett	Feminino	1974	2008	34

Tabela I - Familiares de doentes com doença rara por diagnóstico do caso index, género, datas de nascimento e da primeira consulta de Genética e idade na primeira consulta de Genética (n=302)					
Familiares de doentes com doença rara	Diagnóstico do caso index	Sexo	Data de nascimento	Data da primeira consulta de Genética	Idade na primeira consulta de Genética
Familiar	Síndrome de Rett	Masculino	1971	2008	37
Familiar	Síndrome de Seckel	Feminino	1953	2009	56
Familiar	Síndrome de Seckel	Masculino	1985	2009	24
Familiar	Síndrome de Seckel	Masculino	1956	2010	54
Familiar	Síndrome de Seckel	Masculino	1954	2010	56
Familiar	Síndrome de Turner	Feminino	1974	2010	36
Familiar	Síndrome de Turner	Masculino	1971	2010	39
Familiar	Síndrome de Turner	Feminino	1999	2010	11
Familiar	Síndrome de Turner	Masculino	2004	2006	2
Progenitor de feto	Síndrome de Turner	Feminino	1976	2002	26
Progenitor de feto	Síndrome de Turner	Feminino	1980	2008	28
Progenitor de feto	Síndrome de Turner	Feminino	1976	2008	32
Progenitor de feto	Síndrome de Turner	Feminino	1983	2010	27
Progenitor de feto	Síndrome de Turner	Feminino	1974	2010	36
Progenitor de feto	Síndrome de Turner	Feminino	1989	2010	21
Cônjuge com doença rara	Síndrome de X-Frágil	Masculino	1987	2008	21
Familiar	Síndrome de X-Frágil	Feminino	1973	2008	35
Familiar	Síndrome de X-Frágil	Masculino	1969	2009	40
Familiar	Síndrome de X-Frágil	Feminino	1999	2009	10
Familiar	Síndrome de X-Frágil	Masculino	1975	2009	34
Familiar	Síndrome de X-Frágil	Feminino	1975	2009	34
Familiar	Síndrome de X-Frágil	Masculino	2010	2010	0
Familiar	Síndrome de X-Frágil	Feminino	1941	2010	69
Familiar	Síndrome de X-Frágil	Masculino	1944	2010	66
Familiar	Síndrome de X-Frágil	Feminino	1969	2010	41
Familiar	Síndrome de X-Frágil	Feminino	1970	2010	40
Familiar	Síndrome de X-Frágil	Feminino	1962	2009	47
Familiar	Síndrome de X-Frágil	Masculino	1959	2009	50
Familiar	Síndrome de X-Frágil	Feminino	1982	2008	26
Familiar	Síndrome de X-Frágil	Masculino	1970	2003	33
Familiar	Síndrome de X-Frágil	Feminino	1976	2010	34
Portadora ligada ao X	Síndrome de X-Frágil	Feminino	1948	2008	60
Portadora ligada ao X	Síndrome de X-Frágil	Feminino	1966	2002	36
Familiar	Síndrome polimalformativa	Feminino	1978	2009	31
Familiar	Síndrome polimalformativa	Masculino	1978	2009	31
Familiar	Síndrome polimalformativa	Feminino	1979	2010	31
Familiar de doente com s. polimalformativa	Síndrome polimalformativa	Feminino	1978	2010	32
Familiar de doente com s. polimalformativa	Síndrome polimalformativa	Masculino	1982	2010	28
Familiar de doente com s. polimalformativa	Síndrome polimalformativa	Feminino	1970	2010	40
Familiar de doente com s. polimalformativa	Síndrome polimalformativa	Masculino	1968	2010	42
Familiar de doente com s. polimalformativa	Síndrome polimalformativa	Feminino	1979	2010	31
Familiar	Surdez sensorineural não-sindrômica autossômica recessiva, tipo DFNB	Feminino	1976	2010	34
Familiar	Surdez sensorineural não-sindrômica autossômica recessiva, tipo DFNB	Feminino	1955	2010	55
Familiar	Surdez sensorineural não-sindrômica autossômica recessiva, tipo DFNB	Masculino	1957	2010	53
Heterozigoto	Surdez sensorineural não-sindrômica autossômica recessiva, tipo DFNB	Feminino	1992	2010	18

Tabela I - Familiares de doentes com doença rara por diagnóstico do caso index, género, datas de nascimento e da primeira consulta de Genética e idade na primeira consulta de Genética (n=302)					
Familiares de doentes com doença rara	Diagnóstico do caso index	Sexo	Data de nascimento	Data da primeira consulta de Genética	Idade na primeira consulta de Genética
Heterozigoto	Surdez sensorineural não-sindrômica autossômica recessiva, tipo DFNB	Masculino	1982	2010	28
Heterozigoto	Surdez sensorineural não-sindrômica autossômica recessiva, tipo DFNB	Masculino	1985	2010	25
Heterozigoto	Surdez sensorineural não-sindrômica autossômica recessiva, tipo DFNB	Masculino	1951	2010	59
Heterozigoto	Surdez sensorineural não-sindrômica autossômica recessiva, tipo DFNB	Feminino	1961	2010	49
Heterozigoto	Surdez sensorineural não-sindrômica autossômica recessiva, tipo DFNB	Masculino	1987	2010	23
Heterozigoto	Surdez sensorineural não-sindrômica autossômica recessiva, tipo DFNB	Feminino	1963	2007	44
Heterozigoto	Surdez sensorineural não-sindrômica autossômica recessiva, tipo DFNB	Masculino	1958	2007	49
Familiar	Surdez, genética, não sindrômica	Masculino	2010	2010	0
Familiar	Surdez, genética, não sindrômica	Feminino	1969	2009	40
Familiar	Surdez, genética, não sindrômica	Masculino	1962	2009	47
Familiar	Surdez, genética, não sindrômica. Megaureter primário congénito, forma com refluxo.	Masculino	1962	2009	47
Familiar	Surdez, genética, não sindrômica. Megaureter primário congénito, forma com refluxo.	Feminino	1980	2009	29
Progenitor de feto	Triploidia	Feminino	1975	2001	26
Progenitor de feto	Triploidia	Feminino	1979	2008	29
Progenitor de feto	Trissomia 13	Feminino	1964	2009	45
Progenitor de feto	Trissomia 13	Masculino	1974	2009	35
Progenitor de feto	Trissomia 13	Feminino	1975	2003	28
Progenitor de feto	Trissomia 13	Feminino	1971	2008	37
Progenitor de feto	Trissomia 18	Feminino	1961	2005	44
Progenitor de feto	Trissomia 18	Masculino	1959	2005	46
Progenitor de feto	Trissomia 18	Feminino	1973	2008	35
Progenitor de feto	Trissomia 18	Feminino	1978	2010	32
Progenitor de feto	Trissomia 18	Feminino	1978	2009	31
Progenitor de feto	Trissomia 20 em mosaico	Feminino	1969	2003	34
Familiar	Trissomia 21	Masculino	1984	2008	24
Familiar	Trissomia 21	Feminino	1986	2008	22
Familiar	Trissomia 21	Feminino	1968	2010	42
Familiar	Trissomia 21	Feminino	1984	2010	26
Familiar	Trissomia 21	Masculino	1981	2010	29
Progenitor de feto	Trissomia 21	Feminino	1962	2002	40
Progenitor de feto	Trissomia 21	Feminino	1984	2003	19
Progenitor de feto	Trissomia 21	Feminino	1971	2005	34
Progenitor de feto	Trissomia 21	Feminino	1975	2005	30
Progenitor de feto	Trissomia 21	Feminino	1969	2005	36
Progenitor de feto	Trissomia 21	Feminino	1971	2006	35
Progenitor de feto	Trissomia 21	Feminino	1963	2008	45
Progenitor de feto	Trissomia 21	Feminino	1973	2009	36
Progenitor de feto	Trissomia 21	Feminino	1963	2009	46
Progenitor de feto	Trissomia 21	Feminino	1970	2010	40
Progenitor de feto	Trissomia 21	Feminino	1968	2010	42
Progenitor de feto	Trissomia 21	Feminino	1981	2010	29
Progenitor de feto	Trissomia 21	Feminino	1972	2010	38
Progenitor de feto	Trissomia 21	Feminino	1975	2010	35
Progenitor de feto	Trissomia X	Feminino	1977	2005	28

Tabela J - Parentesco dos familiares dos doentes com doença rara (n=283)						
Doença Rara	Famílias	Doentes	Parentesco	F	M	Grau
Acondroplasia	1	1	2	1	1	1º
Anemia de Fanconi	1	1	11	7	4	1º
						2º
						2º
						2º
Artrogripose múltipla congénita	1	1	2	1	1	1º
Ataxia espinocerebelosa lenta, progressiva, AR, de apresentação na infância	1	1	2	1	1	1º
Ataxia rara	1	1	3	2	1	Outros familiares
Atraso mental – epilepsia	1	1	2	1	1	2º
Baixa estatura - microcefalia – cardiopatia ou Síndrome de D Ercole	1	1	5	4	1	1º
Canal aurículoventricular completo - hipoplasia ventricular	1	1	2	1	1	1º
Deficiência de complexo 5 da cadeia respiratória mitocondrial	1	1	2	1	1	1º
Deficiência de L-aminoácidos aromáticos descarboxilase	1	3	8	6	2	1º
						2º
						Outros familiares (2)
						2º
Delecção 11p	1	1	2	1	1	1º
Distrofia muscular das cinturas, AR, tipo 2B	1	1	11	9	2	1º
						Outros familiares
						1º
						Outros familiares
						1º
						2º
Distrofia muscular, tipo Duchenne	3	1	2	1	1	Outros familiares
		1	1	1	0	1º
		1	1	1	0	1º
Doença complexa do metabolismo	1	1	2	1	1	1º
Doença de Charcot-Marie-Tooth	2	1	1	1	0	Outros familiares
		1	3	3	0	2º
						1º
						Outros familiares
						2º
Doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 2	1	1	1	0	1	1º
Doença de Charcot-Marie-Tooth, Tipo 1	1	1	4	1	3	Outros familiares
Doença de Charcot-Marie-Tooth, tipo 1A	1	3	2	1	1	1º
Doença de Machado-Joseph	13	42	44	33	11	Outros familiares
						1º
						1º
Doença de Pompe	1	3	1	1	0	Outros familiares
Doença de Stargardt	1	1	2	1	1	1º
Encefalocelo	1	1	1	1	0	1º
Eritrodermia ictiosiforme congénita, não-bolhosa	1	1	2	1	1	1º
Esclerose tuberosa	1	2	2	2	0	2º
Fibroelastose endomiocárdica	1	1	1	1	0	1º
Fibrose Quística	1	1	3	2	1	1º
Gastrosquisis	1	1	1	1	0	2º
Hemofilia A	1	1	3	2	1	1º
						2º
						2º
Hemofilia B	1	1	1	1	0	1º
Hemoglobinúria paroxística noturna	1	1	2	2	0	1º
Hidrocefalia AR	1	1	2	1	1	1º
Hidronefrose congénita	1	1	2	1	1	1º
Isocromossoma Yp	1	1	1	1	0	1º
Leucodistrofia metacromática	1	3	7	5	2	1º
Linfangioma quístico	1	1	2	1	1	1º
Malformação congénita das artérias coronárias	1	1	2	1	1	1º
Microcefalia, Convulsões e Atraso do desenvolvimento	1	1	2	1	1	1º
Miopatia multicore com oftalmoplegia externa, congénita	1	1	2	1	1	Outros familiares
						Outros familiares
Miopatia nemalinica	1	1	2	1	1	1º
Miopatia nemalinica congénita grave	1	2	6	3	3	1º
						2º
						2º
Monossomia parcial do braço longo do cromossoma 10 e trissomia parcial do braço longo do cromossoma 5	1	2	1	1	0	1º
Monossomia parcial do braço longo do cromossoma 6 e trissomia parcial do braço longo do cromossoma 1	1	1	4	3	1	1º
						2º
						2º

Tabela J - Parentesco dos familiares dos doentes com doença rara (n=283)						
Doença Rara	Famílias	Doentes	Parentesco	F	M	Grau
Neurofibromatose tipo 1	2	1	3	1	2	1º
						2º
		1	7	2	5	1º
						1º
						Outros familiares
						2º
Pineoblastoma	1	1	2	1	1	1º
Polipose adenomatosa familiar, AD	1	2	2	2	0	1º
Sindactília	1	1	1	1	0	1º
Síndrome de Bartter	1	1	1	1	0	1º
Síndrome de Ehlers-Danlos	2	1	4	2	2	1º
						1º
						2º
		1	3	2	1	1º
Síndrome de Hurler	1	1	2	1	1	1º
Síndrome de Rett	2	1	5	0	5	2º
						2º
		1	2	1	1	1º
Síndrome de Seckel	1	1	4	1	3	1º
						1º
						2º
						2º
Síndrome de Turner	7	1	4	2	2	Outros familiares
		6	6	6	0	1º
Síndrome de X-Frágil	5	1	2	2	0	1º
						1º
		1	9	5	4	1º
						1º
						2º
						2º
						2º
		1	3	2	1	1º
		1	1	1	0	1º
Síndrome polimalformativa	2	1	2	1	1	1º
		1	2	1	1	1º
Surdez sensorineural não-sindrômica AR, tipo DFNB	2	1	9	7	2	2º
						1º
						2º
						2º
		1	2	1	1	1º
Surdez, genética, não sindrômica	2	2	3	1	2	1º
		1	2	1	1	1º
Monossomia parcial do braço curto do cromossoma 4 e trissomia parcial do braço curto do cromossoma 12	1	1	1	1	0	1º
Triploidia	2	2	2	2	0	1º
Trissomia 13	3	2	4	2	2	1º
		1	3	1	2	1º
Trissomia 18	3	2	2	2	0	1º
		1	2	1	1	1º
Trissomia 20 em mosaico	1	1	1	1	0	1º
Trissomia 21	19	19	4	2	2	1º
			15	15	0	1º
Trissomia X	1	1	1	1	0	1º

Tabela K - Concelhos e freguesias de residência dos familiares de doentes com doença rara da ilha de S. Miguel (n=302)				
Concelho	Freguesia	Total	Feminino	Masculino
Lagoa	Água de Pau	3	2	1
	Cabouco	5	3	2
	Ribeira Chã	2	1	1
	Rosário	8	4	4
	Santa Cruz	9	5	4
Nordeste	Achada	2	1	1
	Nordeste	1	1	0
	Santana	14	11	3
Ponta Delgada	Ajuda da Bretanha	4	2	2
	Arrifes	33	22	11
	Capelas	12	10	2
	Covoada	5	2	3
	Fajã de Baixo	2	2	0
	Fajã de Cima	10	8	2
	Fenais da Luz	9	6	3
	Livramento	6	4	2
	Pilar da Bretanha	1	1	0
	Relva	3	1	2
	Remédios	7	5	2
	Santa Clara	3	3	0
	Santo António	3	2	1
	São José	22	13	9
	São Pedro	23	15	8
	São Roque	12	9	3
	São Sebastião	12	3	9
	São Vicente Ferreira	10	6	4
	Sete Cidades	6	3	3
Ribeira Grande	Calhetas	1	1	0
	Conceição	1	1	0
	Lomba da Maia	7	4	3
	Matriz	4	4	0
	Pico da Pedra	4	2	2
	Porto Formoso	1	1	0
	Rabo de Peixe	27	16	11
	Ribeira Seca	2	1	1
	Ribeirinha	2	2	0
	Santa Bárbara	3	2	1
Vila da Povoação	Água Retorta	7	3	4
	Faial da Terra	2	1	1
	Furnas	3	3	0
	Povoação	4	3	1
	Ribeira Quente	2	1	1
Vila Franca do Campo	Ponta Garça	1	1	0
	São Miguel	3	2	1
	São Pedro	1	1	0

Anexo 4

Quadro 1	
Grupo nosológico: Anomalia cromossômica	
Doença rara (n=16)	Nº casos (n=43)
Deleção 9p	1
Deleção 11p	1
Deleção 5p	1
Isocromossoma Yp	1
Monossomia parcial do braço longo do cromossoma 10 (a partir da banda q25) e trissomia parcial do braço longo do cromossoma 5 (a partir da banda q23)	2
Monossomia terminal do braço longo do cromossoma 2 e trissomia terminal do braço longo do cromossoma 22	1
Monossomia parcial do braço curto do cromossoma 4 (a partir da banda p12) e trissomia parcial do braço curto do cromossoma 12 (a partir da banda p13)	1
Monossomia parcial do braço longo do cromossoma 6 (a partir da banda q25.1) e trissomia parcial do braço longo do cromossoma 1 (a partir da banda q32)	1
Síndrome de Smith-Magenis	1
Triploidia	2
Trissomia 13	4
Trissomia 18	4
Trissomia 20 em mosaico	1
Trissomia 21	19
Inversão paracêntrica no braço longo do cromossoma 4 e um marcador pontiforme	1
Trissomia X	2

Quadro 2	
Grupo nosológico: Cardiologia	
Doença rara (n=9)	Nº casos (N=10)
Arco aórtico duplo	1
Canal aurículoventricular completo - hipoplasia ventricular	1
CIA, tipo ostium primum	1
Defeito do septo auricular, tipo ostium secundum	2
Estenose pulmonar supra-valvular	1
Fibroelastose endomiocárdica	1
Heterotaxia	1
Malformação congênita das artérias coronárias	1
Tetralogia de Fallot	1

Quadro 3	
Grupo nosológico: Dermatologia	
Doença rara (n=6)	Nº casos (n=10)
Entrodermia ictiosiforme congênita, não-bolhosa	1
Neurofibromatose tipo 1	5
Nevo gigante piloso pigmentado	1
Pseudoxantoma elastico	1
Síndrome de Klippel-Trenaunay	1
Síndrome de Proteus	1

Quadro 4	
Grupo nosológico: Endocrinologia	
Doença rara (n=5)	Nº casos (n=5)
Diabetes mellitus insulino-dependente, raros	1
Diabetes mellitus não insulino-dependente, raros	1
Hiperplasia suprarrenal congénita por deficiência de 21-hidroxilase, forma clássica	1
Hipogonadismo hipogonadotrófico isolado	1
Osteodistrofia hereditária de Albright	1

Quadro 5	
Grupo nosológico: Gastroenterologia	
Doença rara (n=10)	Nº casos (n=19)
Atresia do intestino delgado	1
Doença de Hirschsprung	2
Fibrose quística	4
Fístula anal	3
Gastrosquises	2
Malformação anorectal	1
Miopatia visceral familiar	1
Onfalocelo	2
Polipose adenomatosa familiar	2
Síndrome de Plummer-Vinson	1

Quadro 6	
Grupo nosológico: Hematologia	
Doença rara (n=8)	Nº casos (n=12)
Anemia de Fanconi	2
Doença de von Willebrand	1
Doença de von Willebrand, tipo 2A	1
Esferocitose hereditária	3
Hemofilia A	1
Hemofilia A grave	2
Hemofilia B	1
Hemoglobinúria paroxística noturna	1

Quadro 7	
Grupo nosológico: Imunologia	
Doença rara (n=1)	Nº casos (n=1)
Doença granulomatosa crónica	1

Quadro 8	
Grupo nosológico: Doenças metabólicas	
Doença rara (n=6)	Nº casos (n=11)
Cistinose	1
Deficiência de complexo 5 da cadeia respiratória mitocondrial	1
Deficiência de L-aminoácidos aromáticos descarboxilase	3
Doença complexa hereditária do metabolismo	2
Doença de Pompe (Glicogenose tipo 2)	3
Síndrome de Hurler	1

Quadro 9	
Grupo nosológico: Neurologia	
Doença rara (n=37)	Nº casos (n=159)
Ataxia espinocerebelosa com neuropatia axonal tipo 1	1
Ataxia espinocerebelosa lentamente progressiva	1
Ataxia rara	4
Atraso mental – epilepsia	2
Atraso mental ligado ao X - hipotonia - dismorfia facial - comportamento agressivo	1
Distrofia muscular das cinturas Tipo 2B	1
Distrofia muscular, tipo Duchenne	3
Doença das células dos cornos anteriores	1
Doença de Charcot-Marie-Tooth	2
Doença de Charcot-Marie-Tooth, Tipo 1	1
Doença de Charcot-Marie-Tooth, Tipo 1A	3
Doença de Charcot-Marie-Tooth, Tipo 2	1
Doença de Machado-Joseph ou SCA3	88
Doença de Parkinson forma genética	1
Doença neuromuscular	1
Encefalocelo	1
Epilepsia neonatal benigna idiopática	1
Esclerose tuberosa	3
Espinha bífida	7
Hidrocefalia autossômica recessiva	2
Leucodistrofia metacromática	4
Malformação cerebral com epilepsia	1
Malformação do sistema nervoso central, não-sindrômica	1
Microcefalia - convulsões - atraso do desenvolvimento	3
Miopatia multicore com oftalmoplegia externa, congênita	2
Miopatia nemalínica	1
Miopatia nemalínica congênita grave	2
Neuropatia motora axonal, aguda	1
Paralisia facial idiopática	2
Paraparesia espástica familiar, forma pura	1
Polineuropatia amiloidótica familiar	2
Sequência de regressão caudal	1
Síndrome de Guillain-Barré	1
Síndrome de Rett	3
Síndrome de Seckel	1
Síndrome de X-frágil	7
Torticolo paroxístico benigno da infância	1

Quadro 10	
Grupo nosológico: Ginecologia/Obstetrícia	
Doença rara (n=5)	Nº casos (n=20)
Colestase intra-hepática da gravidez	1
Hipospadias, forma grave	10
Puberdade precoce	1
Síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser	1
Síndrome de Turner	7

Quadro 11	
Grupo nosológico: Oftalmologia	
Doença rara (n=4)	Nº casos (n=5)
Coloboma da pálpebra	1
Coroideremia	1
Doença de Stargardt	1
Microtia	2

Quadro 12	
Grupo nosológico: Oncologia	
Doença rara (n=11)	Nº casos (n=12)
Leucemia mieloide crônica	1
Meningioma	1
Nefroblastoma	1
Neuroblastoma	1
Nevo raro	1
Osteoblastoma	1
Pineoblastoma	1
Rabdomiossarcoma	1
Rabdomiossarcoma do trato genital	1
Teratoma	2
Tumor gastrointestinal de origem no estroma	1

Quadro 13	
Grupo nosológico: Oral e craniofacial	
Doença rara (n=5)	Nº casos (n=7)
Amelogénese Imperfeita	1
Linfangioma cervicofacial	1
Quisto dermóide facial	3
Síndrome de Beckwith-Wiedemann	1
Síndrome de Van Der Woude	1

Quadro 14	
Grupo nosológico: Ortopedia	
Doença rara (n=8)	Nº casos (n=13)
Acondroplasia	1
Artrogrifose múltipla congénita	2
Astrágalo vertical, isolado, congénito	1
Baixa estatura idiopática	2
Craniossinostose	1
Doença de Legg-Calve-Perthes	2
Osteogénese imperfeita, tipo 1	1
Sindactilia	3

Quadro 15	
Grupo nosológico: Otorrinolaringologia	
Doença rara (n=4)	Nº casos (n=17)
Anomalia da segunda fenda branquial	1
Surdez severa neurosensorial bilateral	5
Surdez síndrômica	3
Surdez, genética, não síndrômica	8

Quadro 16	
Grupo nosológico: Outras situações	
Doença rara (n=8)	Nº casos (n=12)
Associação acondroplasia e glomeroesclerose	3
Baixa estatura - microcefalia – cardiopatia	2
Displasia óssea epimetáfisária	1
Embriofetopatia por cocaína	1
Escoliose juvenil idiopática	1
Quisto do ovário, neo-natal	2
Síndrome associado a cardiopatia, congénito	1
Síndrome orofaciodigital tipo 7	1

Quadro 17	
Grupo nosológico: Pneumologia	
Doença rara (n=2)	Nº casos (n=4)
Displasia brocopulmonar	3
Malformação adenomatóide quística do pulmão	1

Quadro 18	
Grupo nosológico: Síndrome polimalformativa	
Doença rara (n=1)	Nº casos (n=16)
Síndrome Polimalformativa	16

Quadro 19	
Grupo nosológico: Renal e do trato urinário	
Doença rara (n=13)	Nº casos (n=72)
Displasia renal, multiquística, unilateral	1
Epispádia	1
Estenose congénita da artéria renal	1
Hidronefrose congénita	13
Hipoplasia renal, bilateral	2
Malformação renal ou do trato urinário, não síndrômica	12
Megaureter primário congénito, forma com obstrução	2
Megaureter primário congénito, forma com refluxo	33
Megaureter primário congénito, forma sem refluxo e sem obstrução	1
Púrpura de Henoch-Schoenlein	1
Quisto do úraco	3
Síndrome de Bartter	1
Síndrome nefrótico resistente aos esteróides	1

Quadro 20	
Grupo nosológico: Tecido conjuntivo	
Doença rara (n=2)	Nº casos (n=4)
Síndrome de Ehlers-Danlos	3
Síndrome de Marfan	1

Quadro 21	
Grupo nosológico: Vascular	
Doença rara (n=5)	Nº casos (n=19)
Angioma e malformação vascular	6
Hemangioma gigante infantil	6
Hemangioma não evolutivo, congénito	3
Linfangioma quístico	2
Linfangioma	2

